



УКРАЇНА

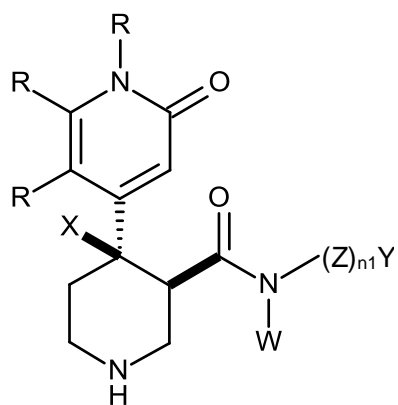
(19) **UA** (11) **106044** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 9/00
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2010 14505	(72) Винахідник(и): Чень Остін Чіх-Юй (CA), Дюб Даніель (CA), Фурньє П'єр-Андре (CA), Грімм Еріх Л. (CA), Лякомб Патрік (CA), Лаліберт Себастьян (CA), Макдональд Дуайт (CA), Маккей Д. Брюс (CA), Маккей Деніель Джеймс (CA), Ву Том Йо-Сіан (CA), Кампо Луї-Шарль (CA), Скотт Джеремі Петер (GB), Бремейєр Надін (GB)
(22) Дата подання заявки: 04.05.2009	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2014	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/126,529, 61/188,303	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 05.05.2008, 07.08.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2011, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): МЕРК КЕНЕДА ІНК., 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1, Canada (CA), МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ ЛІМІТЕД, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom (GB)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CA2009/000611, 04.05.2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CA 2587348; 06.07.2006 CA 2570920; 19.01.2006 CA 2590898; 20.07.2006 CA 2598861; 14.09.2006 CA 2609355; 07.12.2006 WO 2009/070869 A1; 11.06.2009

(54) 3,4-ЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ РЕНІНУ**(57) Реферат:**

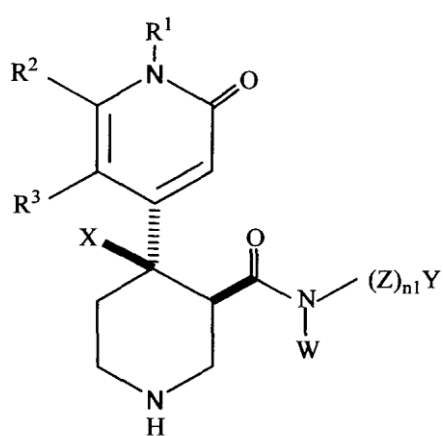
Даний винахід стосується інгібіторів реніну, що являють собою 3,4-заміщені сполуки на основі піперидинілу, що містять оксопіридин у положенні 4 і мають формулу (I). Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, а також їх застосування для лікування серцево-судинних захворювань і ниркової недостатності.

UA 106044 C2



(I)

I



Угода про спільні дослідження

Заявлений винахід був створений як результат активних дій, початих в обсязі угоди з спільних досліджень між Merck & Co., Inc. і Actelion Pharmaceuticals Ltd. Угода була виконана 4 грудня 2003 року. Галузь, до якої належить даний винахід, описана нижче.

5 Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет тимчасових заявок США №№ 61/188303 і 61/126529, поданих 7 серпня 2008 року і 5 травня 2008 року, відповідно.

Галузь винаходу

10 Винахід належить до нових інгібіторів реніну загальної формули (I). Винахід також стосується споріднених аспектів, що включають способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, які містять одну або декілька сполук формули (I), і особливо їх застосування як інгібіторів реніну при серцево-судинних розладах і нирковій недостатності.

Передумови винаходу

15 У ренін-ангіотензиновій системі (РАС) біологічно активний ангіотензин II (Ang II) генерується за допомогою двоступінчастого механізму. Високоспецифічний фермент ренін розщеплює ангіотензиноген до ангіотензину I (Ang I), що потім далі процесується до Ang II за допомогою менш специфічного ангіотензин-перетворюючого ферменту (АСЕ). Відомо, що Ang II працює на щонайменше двох підтипах рецепторів, відомих як AT₁ і AT₂. Тоді як AT₁, мабуть, є трансмітером більшості з відомих функцій Ang II, роль AT₂ дотепер невідома.

20 Модуляція РАС є значним кроком вперед у лікуванні серцево-судинних захворювань. Інгібітори АСЕ і блокатори AT₁ визнані як засоби для лікування гіпертензії (Waeber B. et al, The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", in Birkenhager W. H., Reid J. L. (eds): Hypertension, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1986, 489-519; Weber M. A., Am. J. Hypertens., 1992, 5, 247S). Крім того, інгібітори АСЕ використовують для захисту нирок (Rosenberg M. E. et al., Kidney International, 1994, 45, 403; Breyer J. A. et al., Kidney International, 25 1994, 45, S 156), для профілактики застійної серцевої недостатності (Vaughan D. E. et al, Cardiovasc. Res., 1994, 28, 159; Fouad-Tarazi F. et al., Am. J. Med, 1988, 84 (Suppl. 3A), 83) і інфаркту міокарда (Pfeffer M. A. et al, N. Engl J. Med, 1992, 327, 669).

Основою для розробки інгібіторів реніну є специфічність реніну (Kleinert H. D., Cardiovasc. 30 Drugs, 1995, 9, 645). Єдиним відомим субстратом для реніну є ангіотензиноген, що може процесуватися (у фізіологічних умовах) тільки реніном. На відміну від цього, АСЕ також може розщеплювати брадикінін, крім Ang I, і хімаза, серинова протеаза, може діяти в обхід його (Husain A., J Hypertens., 1993, 11, 1155). У пацієнтів, інгібування АСЕ, таким чином, призводить до акумуляції брадикініну, викликаючи кашель (5-20%) і потенційно небезпечний для життя ангіоневротичний набряк (0,1-0,2%) (Israili Z. H. et al, Annals of Internal Medicine, 1992, 117, 234). 35 Хімаза не інгібується інгібіторами АСЕ. Тому утворення Ang II все ще можливе у пацієнтів, яких лікували інгібіторами АСЕ. Блокада AT₁ рецептора (наприклад, лосартаном), з іншого боку, робить інші підтипи AT-рецепторів (наприклад, AT₂) надмірно доступними для Ang II, концентрація якого суттєво збільшується при блокаді AT₁ рецепторів. Узагальнюючи вищесказане, інгібітори реніну, як це очікується, повинні демонструвати інший фармацевтичний профіль, відмінний від інгібіторів АСЕ і блокаторів AT₁, у тому, що стосується ефективності блокування RAS і аспектів безпеки.

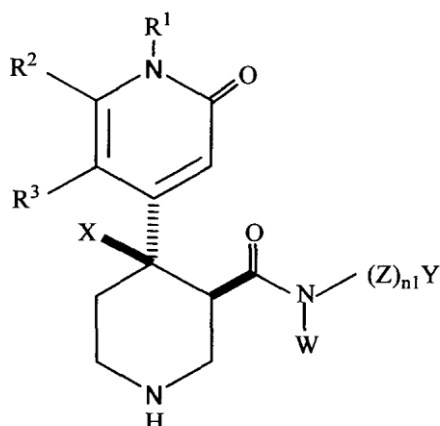
Даний винахід належить до ідентифікації інгібіторів реніну не-пептидної природи і з низькою молекулярною масою. Зокрема, описані перорально активні інгібітори реніну, що мають тривалу дію і є активними при показаннях, не тільки пов'язаних з регулюванням кров'яного тиску, де 45 тканинна система ренін-хімази може активуватися, призводячи до патофізіологічно змінених локальних функцій, таких як ниркове, серцеве і судинне ремоделювання, атеросклероз і можливий рестеноз. Сполуки, описані в даному винаході, представляють новий структурний клас інгібіторів реніну.

50 Короткий опис винаходу

Даний винахід направлений на деякі сполуки і їх застосування для інгібування ферменту реніну, включаючи лікування станів, відомих як пов'язані із системою реніну.

Винахід, зокрема, направлений на сполуки формули I:

I



і оптично чисті енантіомери, суміші енантіомерів, такі як рацемати, діастереомери, суміші діастереомерів, діастереомерні рацемати, суміші діастереомерних рацематів, мезо-форми, солі, сольвати і їх морфологічні форми, що де складають елементи, представлені в даній заявці.

Короткий опис малюнків

Фіг. 1A-B ілюструють порівняння ефекту TD (черезшкірної) і PO (пероральної) доставки досліджуваної сполуки на показник артеріального кров'яного тиску у щурів dTG.

Фіг. 2 ілюструє спектр C-13 CPMAS ЯМР твердого стану для кристалічної форми I.

Фіг. 3 ілюструє криву термогравіметричного аналізу кристалічної форми I.

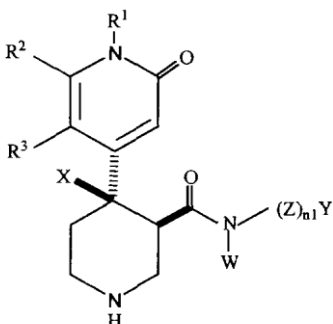
Фіг. 4 ілюструє криву диференціальної скануючої калориметрії ("ДСК") кристалічної форми I.

Фіг. 5 ілюструє дифракційну рентгенограму кристалічної форми I.

Докладний опис винаходу

Даний винахід забезпечує сполуки формули I:

I



або їх фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 вибраний із групи, яка включає: C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкеніл і C_2 - C_6 алкініл, де кожний із вказаних вище є необов'язково заміщеним 1-3 атомами галогену і/або C_1 - C_5 алкокси;

R^2 і R^3 незалежно вибраний із групи, яка включає: водень, галоген, C_1 - C_5 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_2 - C_5 алкеніл, C_3 - C_8 циклоалкеніл, C_2 - C_5 алкініл, ціано, C_1 - C_5 алкокси, арил і гетероарил,

де вказаний гетероарил містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, яка включає: N, O і S, де кожен атом N необов'язково є присутнім у формі оксиду, і кожен атом S необов'язково є присутнім у формі оксиду, вибраного з групи, яка включає: $S(=O)$ і $S(=O)_2$,

де вказані арил і гетероарил, необов'язково заміщені 1-4 атомами галогену,

де вказані алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл і алкокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає: галоген, C_1 - C_5 алкіл,

C_2-C_5 алкеніл, ціано і C_1-C_5 алкокси, де кожний із вказаних вище алкільних, алкенільних і алкокси замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену;

W являє собою циклопропіл, незаміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений фтором;

5 X вибраний із групи, яка включає: OR^4 , R^4 , $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-(O)_{0-1}$ -арил і $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-(O)_{0-1}$ -гетероарил,

де R^4 вибраний із групи, яка включає: водень, C_1-C_5 алкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_3-C_8 циклоалкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_1-C_5 -ціано, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-R^5$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(-R^5)-C(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(=O)-N(-R^5)-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(-R^5)-C(=O)-O-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-C(=O)N(-R^5)-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(-R^5)-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-S-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-S(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$ і $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-S(=O)_2-(C_1-C_5 \text{ алкіл})$,

де R^4 , за винятком водню, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: галоген, $C(=O)OH$, C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл і C_1-C_5 алкокси, де кожний з алкільних, алкенільних і алкокси замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

де гетероарильна група $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-(O)_{0-1}$ -гетероарил містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, яка включає: N, O і S, де кожен атом N необов'язково є присутнім у формі оксиду, і кожен атом S необов'язково є присутнім у формі оксиду, вибраного з групи, яка включає: $S(=O)$ і $S(=O)_2$,

20 де арильна і гетероарильна група $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-(O)_{0-1}$ -арилу і $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-(O)_{0-1}$ -гетероарилу, відповідно, необов'язково заміщені 1-4 атомами галогену, і

де R^5 вибраний із групи, яка включає: водень, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_3-C_6 циклоалкеніл і C_2-C_6 алкініл, де кожний із вказаних вище алкільних, циклоалкільних, алкенільних, циклоалкенільних і алкінільних замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену;

Z являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: галоген, C_1-C_3 алкіл і C_3 циклоалкіл, де вказані вище алкільні і циклоалкільні замісники необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену;

n_1 має значення 0 або 1;

30 Y являє собою (i) п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне моноциклічне кільце ("моноциклічне кільце") або (ii) п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце, що є конденсованим з п'яти- або шестичленним насиченим або ненасиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем ("конденсоване кільце"),

35 де гетероциклічне кільце(кільця), вказане в (i) або (ii), містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, де кожен атом N необов'язково є присутнім у формі оксиду, і кожен атом S необов'язково є присутнім у формі оксиду, вибраного з групи, яка включає: $S(=O)$ і $S(=O)_2$,

де гетероциклічне або карбоциклічне кільце (кільця), вказане в (i) або (ii), необов'язково є моно-, ди-, три-, тетра-, пента- або гексазаміщеним, де кожний замісник незалежно вибраний із групи, яка включає:

(1) галоген,

(2) $-OH$,

(3) $-NH(R^6)$,

(4) оксо,

45 (5) $-C(=O)-R^6$,

(6) $-O-C(=O)-R^6$,

(7) C_1-C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(8) C_3-C_8 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(9) C_2-C_5 алкеніл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

50 (10) C_3-C_8 циклоалкеніл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(11) C_2-C_5 алкініл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(12) C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(13) ціано,

(14) C_1-C_5 -ціано, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

55 (15) $-OCF_3$,

(16) $-C(R^7)_3$,

(17) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,


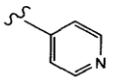
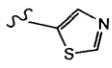
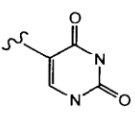
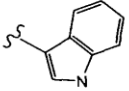
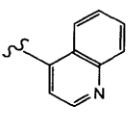
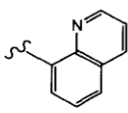
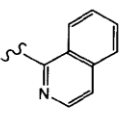
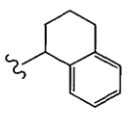
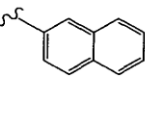
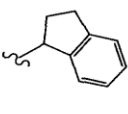
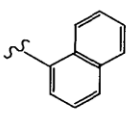
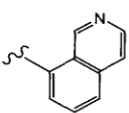
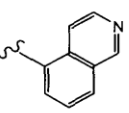
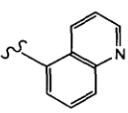
(18) $-N(R^6)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(19) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

60 (20) $-S-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

- (21) $-S(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (22) $-S(=O)_2-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (23) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(R^6)-C(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 5 (24) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(R^6)-C(=O)-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (25) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(R^6)(R^8)$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (26) $O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(R^6)_2-C(=O)OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (27) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(R^6)_2-C(=O)OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (28) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})\text{морфолін}$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 10 (29) $-OC(=O)\text{морфолін}$,
 (30) $-SR^8$,
 (31) $-S(=O)-R^8$,
 (32) $-S(=O)_2-R^8$,
 (33) $-N(R^6)(R^8)$,
 15 (34) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(R^6)_2-(R^8)$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (35) $-(R^9)_{0-1}R^{10}$,
 (36) $C_2-C_5 \text{ алкеніл}-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (37) $C_2-C_5 \text{ алкініл}-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (38) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 20 (39) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-C(=O)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (40) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(=O)-N(R^6)(R^8)$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (41) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-C(=O)-N(R^6)(R^8)$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 25 (42) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-SR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (43) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-S(=O)-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену і
 (44) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-S(=O)_2-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 де R^6 вибраний із групи, яка включає: водень, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_3-C_8 циклоалкеніл і C_2-C_6 алкініл, де кожний із вказаних вище алкільних, циклоалкільних, алкенільних, циклоалкенільних і алкінільних замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 30 де R^7 являє собою галоген,
 де R^8 вибраний із групи, яка включає: водень, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_3-C_8 циклоалкеніл і C_2-C_6 алкініл, де кожний із вказаних вище алкільних, циклоалкільних, алкенільних, циклоалкенільних і алкінільних замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 35 де R^9 вибраний із групи, яка включає: $-C(H)(OH)-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-OC(=O)O-$, C_1-C_5 алкілен, C_2-C_5 алкенілен, $-N(R^6)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^6)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^6)-$, $-OC(=O)-N(R^6)-$, $-N(R^6)-C(=O)O-$, $-N(R^6)-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2-N(R^6)-$, де кожний із вказаних вище алкіленових і алкеніленових замісників необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і де R^6 визначений вище, і
 40 де R^{10} являє собою п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце, яке необов'язково моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщене, де кожен замісник незалежно вибраний із групи, яка включає: галоген, $-OH$, $-SR^6$,
 45 $-N(R^6)(R^8)$, C_1-C_5 алкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_3-C_6 циклоалкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_1-C_5 алкокси, ціано і C_1-C_5 -ціано, де вказане гетероциклічне кільце містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, де кожен атом N необов'язково є присутнім у формі оксиду, і кожен атом S необов'язково є присутнім у формі оксиду, вибраного з групи, яка включає: $S(=O)$ або $S(=O)_2$, і де R^6 і R^8 визначені вище.
 50 В одному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де моноциклічне або конденсоване кільце (кільця) Y (i) або (ii), відповідно, вибране з наступних:

Таблиця 3

необов'язково моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщених, як описано у формулі I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де R^1 являє собою $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка включає: H, $-OCH_2OCH_3$ і $-CH_3$.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де X являє собою H, $-OH$ або $-OCH_3$.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де W являє собою циклопропіл.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де $(Z)_{n1}$ являє собою $-CH_2-$ або зв'язок.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де:

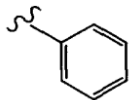
R^1 являє собою C_1-C_2 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка включає: водень, галоген, C_1-C_5 алкіл, C_1-C_5 алкокси і $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, де алкіл, алкокси і $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$ необов'язково заміщені 1-3 замісниками незалежно вибраними з групи, яка включає: галоген, C_1-C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

X вибраний із групи, яка включає водень, $-OH$ і C_1-C_5 алкокси, і

Z являє собою C_1-C_2 алкілен.

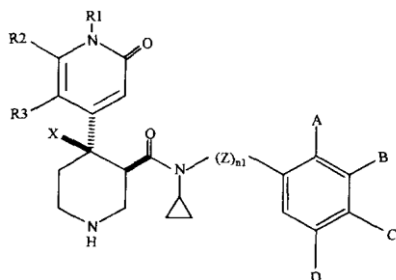
У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де Y являє собою



необов'язково моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщені, як описано у формулі I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули II або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, або їх оптичний ізомер,

II



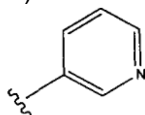
де:

A вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
 - (2) галоген,
 - (3) C₁-C₅ алкіл,
 - (4) C₁-C₅ алкокси, і
 - (5) -S- (CH₂)₀₋₃-CH₃,
- де (3) і (4) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,

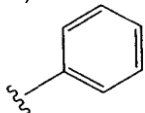
B вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) галоген,
- (3) C₁-C₅ алкіл,
- (4) C₁-C₅ алкокси,
- (5) -OH,
- (6) -CF₃,
- (7) -C(=O)-CH₃,
- (8) -O-(C₁-C₅ алкілен)-O-циклопропіл,
- (9) -O-(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (10) -(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (11) -OC(=O)морфолін,
- (12) -O-(C₁-C₅ алкілен)морфолін,
- (13) -O-(C₁-C₅ алкілен)-C(CH₃)₂-C(=O)OH,
- (14) -O-(C₁-C₅ алкілен)-C(CH₃)₂-C(=O)OCH₃,
- (15)



і

(16)



де (3), (4), (8), (9), (10), (12), (13), (14), (15) і (16) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,

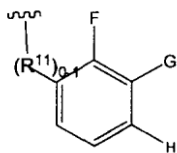
C вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) C₁-C₅ алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
- (3) C₁-C₅ алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і

D вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) галоген,
- (3) C₁-C₅ алкіл,
- (4) C₁-C₅ алкокси,
- (5) C₁-C₅-ціано,

- (6) C_2-C_5 алкенілен- $O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (7) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(H)-C(=O)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (8) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(H)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (9) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-CHF_2$,
 (10) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (11) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (12) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OH$,
 (13) $-S-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-OH$,
 (14) $-SCF_3$,
 (15) $-N(H)-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$ і
 (16)

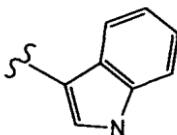


де F, G і H незалежно вибрані з групи, яка включає: водень, галоген і C_1-C_3 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і

де R_{11} вибраний із групи, яка включає: $-CH_2-$, $-C(H)(OH)-$ і $-C(=O)-$, де (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) і (15) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену, і

де R^1 , R^2 , R^3 , X і $(Z)_{n1}$ мають значення, визначені у формулі I.

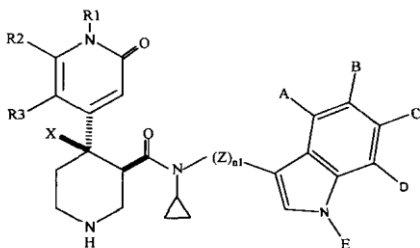
У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де Y являє собою



необов'язково моно-, ди-, три-, тетра-, пента- або гексазаміщені, як описано у формулі I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули III або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери,

III



де:

A вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
 (2) галоген,
 (3) C_1-C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (4) C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
 (5) ціано, і

B вибраний із групи, яка включає: водень і галоген,

C вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
 (2) галоген,
 (3) C_1-C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (4) C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
 (5) ціано,

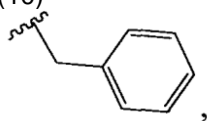
D вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,

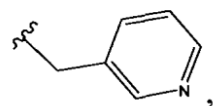
- (2) галоген,
 (3) C_1-C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (4) C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (5) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
 5 (5) ціано і

Е вибраний із групи, яка включає:

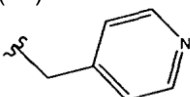
- (1) водень,
 (2) галоген,
 (3) C_1-C_5 алкіл,
 10 (4) C_1-C_5 алкеніл,
 (5) C_1-C_5 алкокси,
 (6) ціано,
 (7) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(CF_3)_2(H)$,
 (8) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-N(H)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 15 (9) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
 (10)



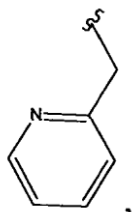
(11)



20 (12)



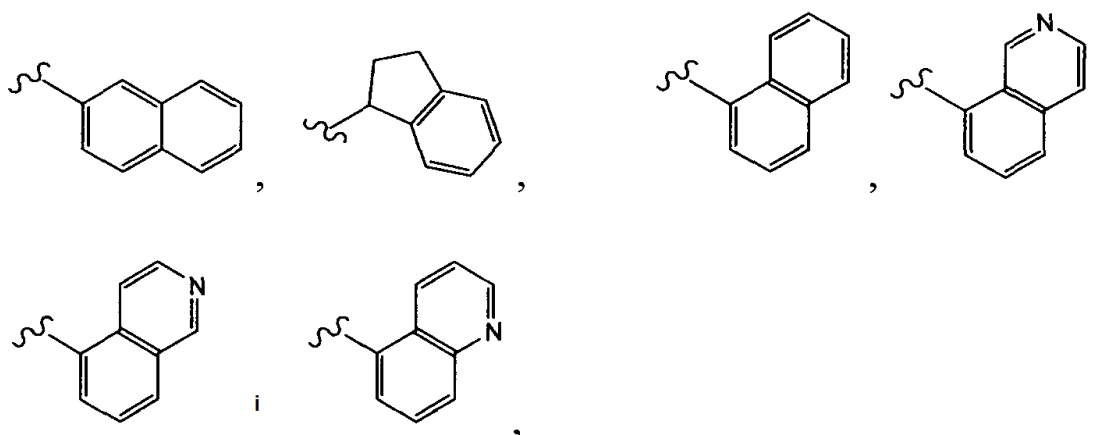
і
 (13)



- 25 де (3), (4), (5), (7), (8) і (9) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену, і
 де (10), (11), (12) і (13) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з
 групи, яка включає: галоген, C_1-C_5 алкіл, C_1-C_5 алкокси і ціано,
 де R^1 , R^2 , R^3 , X і $(Z)_{n1}$ мають значення, визначені у формулі I.

- 30 У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх
 фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де Y вибраний із групи, яка включає:

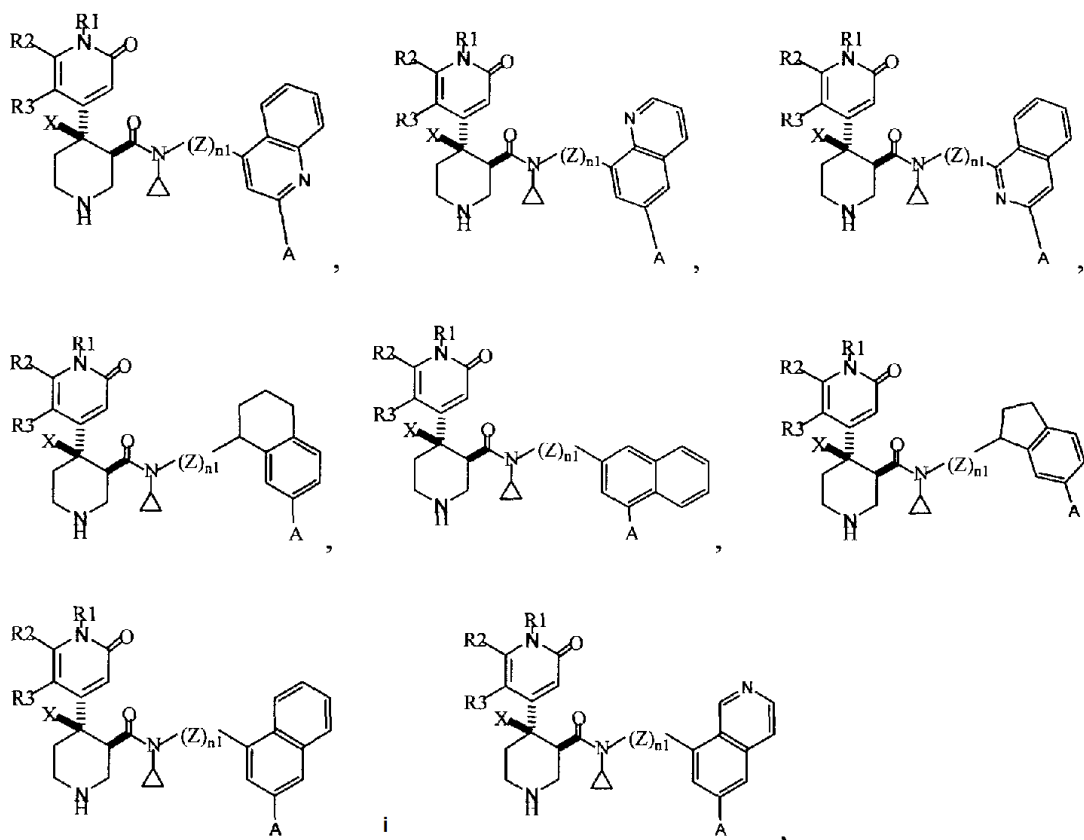




необов'язково моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщені, як описано у формулі I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує наступні сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, що мають наступні формули:

5



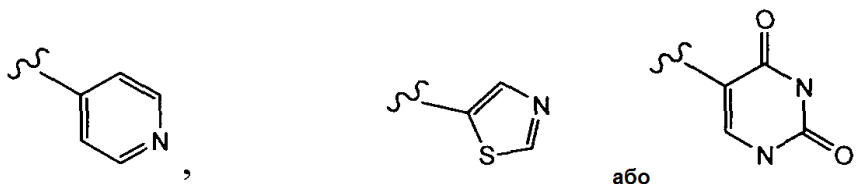
де А вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) галоген,
- (3) C₁-C₅ алкіл,
- (4) C₁-C₅ алкокси,
- (5) ціано,
- (6) C₁-C₅-ціано,
- (7) -(C₁-C₅ алкілен)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (8) -(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃ і
- (9) -N(H)-(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,

де (3), (4), (6), (7), (8) і (9) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену, і

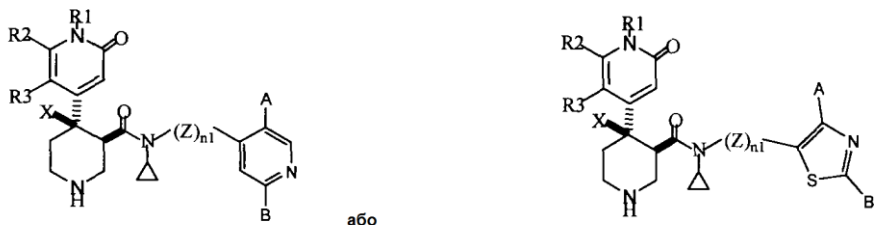
де R¹, R², R³, X і (Z)_{n1} мають значення, визначені вище у формулі I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, де Y являє собою



необов'язково моно- або дизаміщені, як описано вище для формули I.

У наступному варіанті втілення, винахід забезпечує наступні сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або їх оптичні ізомери, що являють собою



5

де:

A вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) галоген,
- (3) C₁-C₅ алкіл,
- (4) C₁-C₅ алкокси і
- (5) -(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,

де (3), (4) і (5) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену, і

B вибраний із групи, яка включає:

- (1) водень,
- (2) галоген,
- (3) C₁-C₅ алкіл,
- (4) C₁-C₅ алкокси,
- (5) -(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃ і
- (6) -N(H)-(C₁-C₅ алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,

де (3), (4), (5) і (6) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену, і де R¹, R², R³, X і (Z)_{n1} мають значення, визначені у формулі I.

Даний винахід також належить до кристалічних форм формули I. У конкретних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічної форми I, визначеної як гідрохлорид (3S,4R)-N-((3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксаміду або її фармацевтично прийнятний гідрат. У наступних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, форми I, як описано вище) що характеризуються спектром ¹³C-SSNMR, як такі, що мають піки хімічного зсуву, що мають щонайменше один або декілька з наступних хімічних зсувів, виражених у мільйонних частках: 120,1, 31,2, 17,1, 43,5, 41,6, 29,4, 58,5, 71,4, 28,7, 42,5, 138,3 і 143,6. Конкретні варіанти втілення мають щонайменше два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять або одинадцять з вищеописаних хімічних зсувів. Наступні варіанти втілення мають усі 12 хімічних зсувів. У наступних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, Форми I, як описано вище), що характеризується спектром ¹³C-S SNMR CPMAS ядерно-магнітного резонансу твердого стану, представленого на Фіг. 2. У наступних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, Форми I, як описано вище), що відрізняється кривою термогравіметричного аналізу, представленою на Фіг. 3. У наступних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, Форми I, як описано вище), що характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії, представленої на Фіг. 4. У наступних варіантах втілення, даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, Форми I, як описано вище), що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що має наступні коефіцієнти відображення, які відповідають d-параметрам кристалічної решітки: 10,59, 7,04, 4,24, 4,22, 3,88, 3,58, 3,51, 3,31 і 3,08. Конкретні варіанти втілення мають щонайменше два, три, чотири, п'ять, шість, сім або вісім з перерахованих вище відображень. Наступні варіанти втілення мають усі дев'ять відображень. У наступних варіантах втілення,

даний винахід належить до кристалічних форм формули I (наприклад, Форми I, як описано вище), що характеризується рентгенівською дифрактограмою, представленою на Фіг. 5.

Перераховані вище сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами реніну. Сполуки застосовують для інгібування реніну і лікування станів, таких як гіпертензія.

Будь-яке посилання на сполуку формули (I) повинне бути витлумачене як таке, що стосується також оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як рацемати, діастереомерів, сумішей діастереомерів, діастереомерних рацематів, сумішей діастереомерних рацематів, мезо-форм, а також солей (особливо фармацевтично прийнятних солей) і сольватів (включаючи гідрати) таких сполук і морфологічних форм, як це є придатним і доцільним. Даний винахід охоплює всі такі форми. Суміші розділяють способом, відомим *per se*, наприклад, за допомогою колонкової хроматографії, тонкошарової хроматографії (ТШХ), високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або кристалізації. Сполуки за даним винаходом можуть містити хіральні центри, наприклад, один хіральний центр (який забезпечує два стереоізомери, (R) і (S)) або два хіральні центри (які забезпечують до чотирьох стереоізомерів, (R,R), (S,S), (R,S) і (S,R)). Даний винахід включає всі ці оптичні ізомери і їх суміші. Якщо спеціально не вказане інше, посилання на один ізомер застосовні до кожного з можливих ізомерів. У випадках, коли ізомерна композиція точно не визначена, наприклад, коли зв'язки з хіральним атомом вуглецю зображені у вигляді прямих ліній, це означає, що представлені обидві конфігурації (R) і (S) цього хірального атома вуглецю і, отже, обидва енантіомери і їх суміші.

Крім того, сполуки з вуглець-вуглецевими подвійними зв'язками можуть бути присутніми у Z- і E-формах із всіма ізомерними формами сполук, включених у даний винахід.

Сполуки за даним винаходом також включають нітровані сполуки формули (I), що були нітровані через одну або декілька ділянок, таких як кисень (гідроксильна конденсація), сірка (сульфідрильна конденсація) і/або азот. Нітровані сполуки за даним винаходом можна одержати, використовуючи звичайні способи, відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, відомі способи для нітрування сполук описані в патентах США №№ 5380758, 5703073, 5994294, 6242432 і 6218417; міжнародній заявці WO 98/19672; і Oae et al., *Org. Prep. Proc. Int.*, 15(3): 165-198 (1983).

Солі являють собою, у конкретних варіантах втілення, фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I). Вираз "фармацевтично прийнятні солі" охоплює або солі неорганічних кислот або органічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, фосфориста кислота, азотиста кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, фумарова кислота, бензойна кислота, мигдальна кислота, корична кислота, пальмова кислота, стеаринова кислота, глутамінова кислота, аспарагінова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, етандисульфонова кислота, пара-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, бурштинова кислота, трифтороцтова кислота і подібні, які є нетоксичними для живих організмів, або, у випадку, коли сполука формули (I) є кислотним за своєю природою, солі з органічними основами, солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію і подібні. Для інших прикладів фармацевтично прийнятних солей можна послатися, зокрема, на "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Винахід також включає похідні сполук формули I, що діють як проліки. Ці проліки, після введення пацієнту, перетворюються в організмі під дією звичайних метаболічних процесів на сполуку формули I. Такі проліки включають ті, які демонструють підвищену біодоступність, тканинспецифічність і/або доставку до клітин, для поліпшення абсорбції сполуки формули I як лікарського засобу. Ефект таких проліків може бути результатом модифікацій фізико-хімічних властивостей, таких як ліпофільність, молекулярна маса, заряд і інші фізико-хімічні властивості, що визначають властивості проникнення лікарського засобу.

Використані вище в даній заявці загальні терміни у формулі I і далі, у межах розкриття даного документа, мають наступні значення, якщо не вказане інше. Якщо використана множинна форма для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань і подібного, розуміють, що це належить також до однієї сполуки, солі або подібного.

Термін "алкіл", окремо або в поєднанні з іншими групами, якщо не вказане інше, означає насичені групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю (які можуть бути представлені як "C₁₋₆ алкіл" або "C₁₋₆алкіл"). Коли значення, що припускається, відрізняється від цього, наприклад, коли кількість атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від одного до чотирьох атомів вуглецю, це значення може бути представлене як "C₁₋₄алкіл" або "C₁₋₄ алкіл". Прикладами алкільних груп є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-

бутил, трет-бутил, пентил, гексил і гептил. Метильні, етильні і ізопропільні групи використані в конкретних варіантах втілення в даній заявці.

Структурні представлення сполук можуть показувати кінцеву метильну групу, як $-\text{CH}_3$, CH_3 , $-\text{Me}$, Me або $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{---}$ (тобто, вони мають еквівалентні значення). Кінцева етильна група

5 може бути описана як $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CH_3 , $-\text{Et}$, Et або $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{---}$ (тобто, вони мають еквівалентні значення).

Термін "алкілен" належить до будь-якого двовалентного лінійного або аліфатичного моно-насиченого вуглеводневого радикала з розгалуженим ланцюгом, що містить кількість атомів вуглецю в конкретно вказаному діапазоні. Таким чином, наприклад, $-\text{C}_{1-6}$ алкілен-" належить до 10 будь-якого з C_1C_6 лінійних або розгалужених алкіленів, і $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілен-" належить до $\text{C}_1\text{-C}_4$ лінійних або розгалужених алкіленів. Клас алкіленів, що викликають особливий інтерес, в тому, що стосується даного винаходу, являє собою $-(\text{CH}_2)_{1-6}$, і підкласи, що викликають особливий інтерес, включають $-(\text{CH}_2)_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ і $-\text{CH}_2$ -. Наступний підклас, що викликає інтерес, являє собою алкілен, вибраний із групи, яка включає $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ - і $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -. 15 Вирази, такі як C_{1-4} алкілен-феніл" і $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, заміщений фенілом" мають аналогічні значення і використовуються взаємозамінно.

Термін "алкеніл", окремо або в поєднанні з іншими групами, якщо не вказане інше, означає ненасичені групи (тобто, які мають щонайменше один подвійний зв'язок) з прямим або розгалуженим ланцюгом із двома-шістьма атомами вуглецю (які можуть бути представлені як 20 C_{2-6} алкеніл" або $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл"). Коли значення, що припускається, відрізняється від цього, наприклад, коли кількість атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від двох до чотирьох атомів вуглецю, це значення представлене як C_{2-4} алкеніл" або $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкеніл".

Термін "алкенілен" належить до будь-якого двовалентного лінійного або аліфатичного вуглеводневого радикала з розгалуженим ланцюгом, що містить кількість атомів вуглецю в 25 конкретно вказаному діапазоні.

Термін "алкініл", окремо або в поєднанні з іншими групами, якщо не вказане інше, означає ненасичені групи (тобто, які мають щонайменше один потрійний зв'язок) з прямим або розгалуженим ланцюгом із двома-шістьма атомами вуглецю (які можуть бути представлені як 30 C_{2-6} алкініл" або $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл"). Коли значення, що припускається, відрізняється від цього, наприклад, коли кількість атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від двох до чотирьох атомів вуглецю, це значення представлене як C_{2-4} алкініл" або $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкініл".

Термін "алкокси", окремо або в поєднанні з іншими групами, належить до R-O-групи, де R являє собою алкільну групу. Прикладами алкоксигруп є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, ізобутокс, втор-бутокс і трет-бутокс.

35 Термін "гідроксі-алкіл", окремо або в поєднанні з іншими групами, належить до HO-R-групи, де R являє собою алкільну групу. Прикладами гідроксі-алкільних груп є HO-CH_2 -, $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - і $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$ -.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. У конкретних варіантах втілення, галоген являє собою фтор, хлор або бром. Зокрема, галоген являє собою фтор або хлор.

40 Термін "циклоалкіл", окремо або в поєднанні з іншими групами, якщо не вказане інше, означає насичену циклічну вуглеводневу кільцеву систему з 3-8 атомами вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Це може бути представлене як C_{3-8} циклоалкіл" або $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл"). Коли значення, що припускається, відрізняється від цього, наприклад, коли кількість атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від 45 трьох до шести атомів вуглецю, це значення представлене як C_{3-6} циклоалкіл" або $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл".

Термін "карбоцикл" (і його варіанти, такі як "карбоциклічний" або "карбоцикліл"), як це використовується в даній заявці, якщо не вказане інше, належить до $\text{C}_3\text{-C}_8$ моноциклічного насиченого або ненасиченого кільця. Карбоцикл може бути приєднаний до іншої частини 50 молекули за будь-яким атомом вуглецю, що в результаті дає стабільну сполуку. Насичені карбоциклічні кільця також належать до циклоалкільних кілець, наприклад, циклопропілу, циклобутилу і т.д.

Термін "моноцикл" (і його варіанти, такі як "моноциклічний"), як це використовується в даній заявці, належить до одного кільця, що може бути заміщеним або незаміщеним одним або 55 декількома замісниками, описаними в даній заявці.

Термін "гетероцикл" (і його варіанти, такі як "гетероциклічний" або "гетероцикліл") охоплює стабільне 4-8-членне, насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить один або декілька гетероатомів (наприклад, від 1 до 6 гетероатомів, або від 1 до 4 гетероатомів) вибраних з N, O і S, і інші є атомами вуглецю (зазвичай щонайменше один атом вуглецю); де

будь-який один або декілька з гетероатомів азоту і сірки необов'язково окиснений, і будь-який один або декілька з гетероатомів азоту необов'язково квартенізований. Якщо не вказане інше, гетероциклічне кільце може бути приєднане за будь-яким гетеро атомом або атомом вуглецю, за умови, що приєднання призведе в результаті до стабільної структури. Якщо не вказане інше, коли гетероциклічне кільце містить замісники, повинно бути зрозуміло, що замісники можуть приєднуватися до будь-якого атома в кільці, будь то гетероатом або атом вуглецю, за умови, що в результаті забезпечується стабільна хімічна структура.

Термін "арил", окремо або в поєднанні, належить до фенільної, нафтильної або інданільної групи. У конкретних варіантах втілення "арил" являє собою феніл. Аббревіатура "Ph" представляє феніл.

Термін "гетероарил", окремо або в поєднанні, означає шестичленні ароматичні кільця, що містять від одного до чотирьох атомів азоту; бензо-конденсовані шестичленні ароматичні кільця, що містять від одного до трьох атомів азоту; п'яти-членні ароматичні кільця, що містять один атом кисню, один атом азоту або один атом сірки; бензо-конденсовані п'яти-членні ароматичні кільця, що містять один атом кисню, один атом азоту або один атом сірки; п'яти-членні ароматичні кільця, що містять два гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту і сірки, і бензо-конденсовані похідні таких кілець; п'яти-членні ароматичні кільця, що містять три атоми азоту і їх бензо-конденсовані похідні; тетразолільне кільце; тіазинільне кільце; або кумариніл. Прикладами таких кільцевих систем є фураніл, тієніл, піроліл, піридиніл, піримідиніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, імідазоліл, триазиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензотієніл, хіназолініл і хіноксалініл.

Конкретні приклади сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей включають перераховані нижче:

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлорфеніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 1)

транс-N-[(5-хлор-2-[3-(метилокси)пропіл]-4-піридиніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 2)

транс-N-[(2-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 3)

транс-N-[(2-хлор-5-[2-(метилокси)етил]феніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 4)

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 5)

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-[2-(метилокси)етил]феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 6)

транс-N-циклопропіл-N-[(2-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 7)

транс-N-циклопропіл-N-[(2-метил-5-[2-(метилокси)етил]феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 8)

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дифтор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 9)

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[(3-(метилокси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 10)

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[(3-[(2-(метилокси)етил)окси]-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 11)

транс-N-циклопропіл-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[(3-[(2-(метилокси)етил)окси]-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 12)

транс-N-циклопропіл-N-[(3-[(2-(метилокси)етил)окси]-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 13)

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-5-[(метилокси)метил]окси)-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[(3-[(2-(метилокси)етил)окси]-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил]-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 14)

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-(3-ціанопропіл)феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 15)

транс-N-[(5-(3-ціанопропіл)-2,3-дифторфеніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 16)

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-(4-гідроксибутил)феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 17)

- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталеніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 18)
- транс-метил (2-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл}карбоніл}аміно)метил]феніл}етил)карбамат (Приклад 19)
- 5 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(8-хінолінілметил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 20)
- транс-N-циклопропіл-N-(8-ізохінолінілметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 21)
- транс-N-циклопропіл-N-(5-ізохінолінметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 22)
- 10 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(5-хінолінілметил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 23)
- транс-N-циклопропіл-N-(1-ізохінолінілметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 24)
- 15 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({2-[3-(метилокси)пропіл]-4-хінолініл}метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 25)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({6-[3-(метилокси)пропіл]-8-хінолініл}метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 26)
- транс-N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 27)
- 20 транс-N-({3-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 28)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({1-[3-(метилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл}метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 29)
- 25 транс-N-циклопропіл-N-([2,3-дихлор-5-(2-ціаноетил)феніл]метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 30)
- транс-етил (2-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл}карбоніл}аміно)метил]феніл}етил)карбамат (Приклад 31)
- транс-N-({3-бром-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 32)
- 30 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({5-[3-(метилокси)пропіл]-3-біфеніліл}метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 33)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([3-(метилокси)пропіл]-5-(3-піридиніл)феніл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 34)
- 35 транс-N-циклопропіл-N-([2,3-дихлор-5-([2-(метилоксі)етил]аміно)феніл]метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 35)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([3-([2-(метилоксі)етил]аміно)-1-нафталеніл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 36)
- транс-N-([6-(2-ціаноетил)-8-хінолініл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 37)
- 40 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталеніл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 38)
- транс-N-([3-[2-(ацетиламіно)етил]-1-нафталеніл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 39)
- 45 транс-N-([2-бромфеніл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 40)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-[2-(метилоксі)етил]-1Н-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 41)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 42)
- 50 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 43)
- транс-N-([1-бутил-1Н-індол-3-іл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 44)
- 55 транс-N-циклопропіл-N-([1-[3-(етилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл]метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 45)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-[3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл]-1Н-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 46)
- 60 транс-N-([1-[3-(ацетиламіно)пропіл]-1Н-індол-3-іл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 47)

- [illegible]

- транс-N-{{3-ацетил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 78)
- транс-N-{{1,3-біс[3-(метилокси)пропіл]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 79)
- 5 транс-N-циклопропіл-N-{{2,3-диметил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 80)
- транс-N-[[2-хлор-5-{{2-(метилокси)етил}окси}феніл]метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 81)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(2-нафталенілметил)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 82)
- 10 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{3-[[трифторметил]тіо]феніл}метил}-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 83)
- транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{5-[3-{{(метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)феніл}метил}-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 84)
- 15 транс-N-{{3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 85)
- транс-N-[3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 86)
- транс-N-циклопропіл-N-[3-(3-метоксипропіл)-5-метилбензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 87)
- 20 транс-N-[2-бром-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 88)
- транс-N-[2-хлор-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 89)
- 25 транс-N-циклопропіл-N-[2-метокси-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 90)
- транс-N-циклопропіл-N-[3-(3-метоксипропіл)-5-(трифторметил)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 91)
- транс-N-циклопропіл-N-[3-гідрокси-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 92)
- 30 транс-N-(3-бензоіл-5-бромбензил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 93)
- транс-N-{{3-бром-5-{{1E}-3-метокси-1-пропен-1-іл}бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 94)
- 35 транс-N-{{3-бром-5-{{2-гідроксіетил}тіо}бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 95)
- транс-N-циклопропіл-N-[3-[2-(циклопропілокси)етокси]-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 96)
- транс-N-циклопропіл-N-{{3-(3-метоксипропіл)-5-[2-(4-морфолініл)етокси]бензил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 97)
- 40 транс-N-[[циклопропіл {4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл}карбоніл]аміно]метил]-5-(3-метоксипропіл)феніл 4-морфолінкарбоксилат (Приклад 98)
- транс-N-циклопропіл-N-[6-(3-метоксипропіл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 99)
- 45 транс-N-циклопропіл-N-[7-(3-метоксипропіл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 100)
- транс-N-[3-бром-5-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 101)
- 50 транс-N-[3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 102)
- транс-N-{{3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 103)
- транс-N-(3-бензил-5-метилбензил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 104)
- 55 транс-N-[3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 105)
- транс-N-[3-бром-5-(3-фторбензоіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 106)

транс-N-{3-бром-5-[(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-4-метилбензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 107)

транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 108)

5 транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 109)

Транс-N-циклопропіл-4-гідрокси-N-[3-(2-метоксіетокси)-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 110)

10 Транс-N-циклопропіл-4-метокси-N-[3-(2-метоксіетокси)-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід (Приклад 111).

Даний винахід також охоплює фармацевтичну композицію, що включає фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну кристалічну форму або гідрат. Конкретний варіант втілення являє собою фармацевтичну композицію сполуки формули I, що включає, крім того, другий засіб.

15 Перелік скорочень:

BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
BOC	трет-бутилоксикарбоніл
BSA	бичачий сироватковий альбумін
COD	1,5-циклооктадієн
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DIBAL-H	діізобутилалюмінійгідрид
DMAP	4-диметиламінопіридин
DME	1,2-диметоксієтн
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMP	періодинан Dess-Martin
DMCO	диметилсульфоксид
DPPB	1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан
DPPF	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EDTA	етилендіамінтетраоцтова кислота
EIA	імуно-ферментний аналіз
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
Hex	гексан
IPA	Ізопропіловий спирт
KHMDS	гексаметилдисилазид калію
mCPBA	мета-хлорпербензойна кислота
MeOH	метанол
NBS	N-бромсукцинімід
NMO	N-метилморфолін-N-оксид
n-PrOH	n-пропанол
PBS	фосфатно-буферний сольовий розчин
PG	захисна група
PPh ₃	трифенілфосфін
RT	кімнатна температура
TBAF	тетрабутиламонійфторид
TFA	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TMEDA	N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін
Tol	толуол
MTBE	метил трет-бутиловий ефір
COD	циклооктадієн
c.HCL	концентрована HCL

Якщо чітко не вказане інше, усі межі, вказані в даній заявці, варто розглядати як "включно". Наприклад, алкільна група, описана як C₁-C₆ алкіл, означає алкільну групу, що може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

Коли вказані межі включають 0 (наприклад, (CH₂)₀₋₃), 0 припускає прямий ковалентний зв'язок.

Коли будь-яка змінна зустрічається більше одного разу в будь-якому структурному елементі або в будь-якій формулі, що представляє й описує сполуки за даним винаходом, її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку, де вона зустрічається.

5 Також, комбінації замісників і/або змінних є можливими тільки якщо такі комбінації призводять до стабільних сполук.

Термін "заміщений" (наприклад, як в "арилі, що необов'язково є заміщеним одним або декількома замісниками ...") включає моно- і полі-заміщення вказаним замісником у тому ступені, в якому таке єдине і множинне заміщення (включаючи множинне заміщення на тій самій ділянці) є хімічно можливим і призводить до стабільної сполуки.

"Стабільна" сполука являє собою сполуку, що може бути одержана і виділена, і структура і властивості якої залишаються, або їх можна змусити залишатися, власне кажучи незмінними протягом періоду часу, достатнього для використання сполуки за призначеннями, описаними у даній заявці (наприклад, терапевтичне або профілактичне введення суб'єкту).

15 У сполуках за даним винаходом, що містять піридил N-оксидні групи, таку піридил-N-оксидну частину структурно представляють з використанням традиційних засобів представлення, таких як



які мають еквівалентні значення.

20 Винахід належить до способу лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з такими як гіпертензія, застійна серцева недостатність, легенева гіпертензія, систолічна гіпертензія, ниркова недостатність, ниркова ішемія, ниркова недостатність, нирковий фіброз, серцева недостатність, гіпертрофія серця, фіброз серця, ішемія міокарда, кардіоміопатія, гломерулонефрит, ниркові коліки, ускладнення, викликані діабетом, такі як нефропатія, васкулопатія і невропатія, глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, атеросклероз, постопераційний рестеноз, ускладнення, після операції на судинах або серці, еректильна дисфункція, гіперальдостеронізм, фіброз легень, склеродерма, занепокоєння, розлад пізнавальної здатності, ускладнення при лікуванні імуносупресорами, і інших захворювань, відомих як пов'язані із системою ренін-ангіотензин, при цьому вказаний спосіб включає

30 введення сполуки, визначеної вище, людині або тварині.
У наступному варіанті втілення, винахід належить до способу лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з такими, як гіпертензія, застійна серцева недостатність, легенева гіпертензія, ниркова недостатність, ниркова ішемія, ниркова недостатність, нирковий фіброз, серцева недостатність, гіпертрофія серця, фіброз серця, ішемія міокарда, кардіоміопатія, ускладнення, викликані діабетом, такі як нефропатія, васкулопатія і невропатія. У наступному варіанті втілення, винахід належить до способу лікування і/або профілактики захворювань, що пов'язані з порушеною регуляцією системи ренін-ангіотензин, а також лікування вказаних вище захворювань.

40 Винахід також належить до застосування сполук формули (I) для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики вказаних вище захворювань.

Сполуки формули (I) або вказані вище фармацевтичні композиції також використовують у поєднанні з іншими фармакологічно активними сполуками, включаючи інгібітори АСЕ, інгібітори нейтральної ендопептидази, антагоністи рецептора ангіотензину II, антагоністи рецепторів ендотеліну, вазодилататори, антагоністи кальцію, активатори калію, діуретики, симпатолітичні засоби, бета-адренергічні антагоністи, альфа-адренергічні антагоністи, або з іншими лікарськими засобами, корисними для профілактики або лікування вказаних вище захворювань.

Термін "введення" і його варіанти (наприклад, "введення" сполуки) з посиланням на сполуку формули I означають забезпечення сполуки або проліків сполуки для суб'єкта, що потребує лікування або профілактики. Коли сполука за даним винаходом або її проліки забезпечують у поєднанні з одним або декількома іншими активними засобами (наприклад, засобом, таким як антагоніст рецептора ангіотензину II, інгібітор АСЕ або інший активний засіб, відомий як такий, що знижує кров'яний тиск), "введення" і її варіанти кожний варто розуміти як такі, що включають забезпечення сполуки або проліків й інших засобів, що вводяться одночасно або в різний час. Коли в поєднанні засоби вводять одночасно, їх можна вводити разом в одній композиції, або їх можна вводити окремо.

Як це використовується в даній заявці, термін "композиція" призначений для охоплення продукту, що включає вказані інгредієнти в вказаних кількостях, а також будь-який продукт, що

одержують у результаті прямого або непрямого поєднання вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Під "фармацевтично прийнятним" розуміється, що інгредієнти фармацевтичної композиції повинні бути сумісні один з одним і не повинні бути шкідливими для реципієнта.

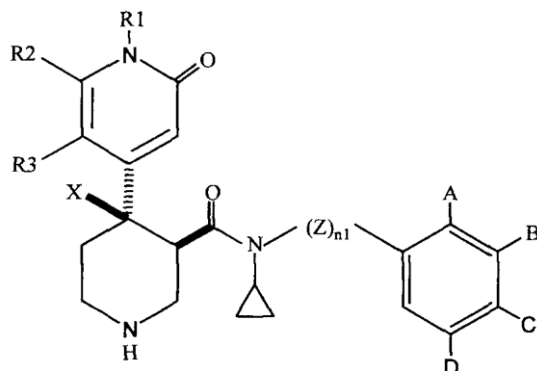
5 Термін "суб'єкт", як він використовується в даній заявці, належить до тварини, у приватних варіантах втілення - до ссавця, і в конкретних варіантах втілення - до людини, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

10 Термін "ефективна кількість" або "фармацевтично активна кількість", як це використовується в даній заявці, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, у тварини або людини, якої
 15 домагається дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист. В одному варіанті втілення, ефективна кількість являє собою "терапевтично ефективну кількість" для полегшення симптомів захворювання або стану, що лікують. У наступному варіанті втілення, ефективна кількість являє собою "профілактично ефективну кількість" для профілактики симптомів захворювання або
 20 стану, профілактику якого здійснюють. Цей термін у даній заявці також включає кількість активної сполуки, достатню для інгібування реніну, викликаючи, таким чином, відповідь, що хочуть одержати (тобто "ефективну кількість для інгібування"). Коли активну сполуку (тобто активний інгредієнт) вводять у вигляді солі, посилення на кількість активного інгредієнта припускає вільну форму (тобто не-сольову форму) сполуки. У конкретних варіантах втілення, ця кількість складає від 1 мг до 1000 мг на день. В інших варіантах втілення, ця кількість складає від 1 мг до 500 мг на день. У наступних варіантах втілення, ця кількість складає від 1 мг до 200 мг на день.

У способі за даним винаходом (тобто інгібування реніну), сполуки Формули I, необов'язково у формі солі, можна вводити будь-яким шляхом, що забезпечує контакт активного засобу з
 25 ділянкою дії цього засобу. Такі способи введення, що описані, є приватними втіленнями даного винаходу. Сполуки можна вводити будь-якими традиційними засобами, доступними для використання в зв'язку з фармацевтичними засобами, або у вигляді окремих терапевтичних засобів, або у вигляді комбінації терапевтичних засобів. Їх можна вводити як такі, але зазвичай їх вводять з фармацевтичним носієм, вибраним з урахуванням вибраного шляху введення і
 30 стандартної фармацевтичної практики. Сполуки за даним винаходом, наприклад, можна вводити перорально, через слизову оболонку (включаючи сублінгвальне, букальне, ректальне, назальне або вагінальне введення), парентерально (включаючи підшкірну ін'єкцію, болюсну ін'єкцію, інтраартеріальну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньооболонкову ін'єкцію або інфузію), шляхом інгаляції за допомогою спрею, черезшкірно, наприклад, шляхом пасивної
 35 або іонофоретичної доставки, або шляхом місцевого введення, у вигляді стандартної дози фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки і традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Описані вище способи введення з використанням сполук, описаних у даній заявці, складають варіанти, що мають важливе
 40 значення, втілення даного винаходу. Приклади лікарських форм, розглянутих як частина даного винаходу, включають, але не обмежуються цим: таблетки, каплетти, капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули, саше, драже, коржі, дисперсії, супозиторії, мазі, припарки, пасти, порошки, пов'язки, креми, пластирі, розчини, аерозольні препарати (наприклад, назальні спреї або інгалятори), гелі, рідкі лікарські форми, що підходять для перорального введення або
 45 введення через слизову оболонку пацієнту, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії масло-в-воді, або рідкі емульсії вода-в-маслі), розчини й еліксири, рідкі лікарські форми, що підходять для парентерального введення пацієнту, і стерильні тверді препарати (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), що можуть бути рпструктуровані з одержанням рідких лікарських форм, що підходять для парентерального введення пацієнту. Рідкі препарати, що підходять для перорального введення (наприклад,
 50 суспензії, сиропи, еліксири і подібні), можна одержати згідно зі способами, відомими з рівня техніки, і в них можна використовувати будь-яке звичайне середовище, таке як вода, гліколі, масла, спирти і подібні. Тверді препарати, що підходять для перорального введення (наприклад, порошки, пігулки, капсули і таблетки), можна одержати згідно зі способами, відомими з рівня техніки, і в них можна використовувати такі тверді ексципієнти, як крохмалі,
 55 цукри, каолін, мастильні речовини, зв'язувальні, розпушувачі і подібні. Парентеральні композиції можна одержати згідно зі способами, відомими з рівня техніки, і типово використовують стерильну воду як носій і, необов'язково, інші інгредієнти, такі як добавки, що сприяють розчиненню. Розчини для ін'єкцій можна одержати згідно зі способами, відомими з рівня техніки, де носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або розчин, що містить суміш
 60 фізіологічного розчину і глюкози. Більш докладний опис способів, що підходять для

використання в одержанні фармацевтичних композицій для застосування в даному винаході, і інгредієнтів, що підходять для використання у вказаних композиціях, представлене в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

- 5 Даний винахід також належить до способу одержання сполук, описаних у даній заявці. У конкретних варіантах втілення, даний винахід належить до способу одержання сполук наступної формули:



де:

- 10 R^1 являє собою C_1 - C_2 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка включає: водень, галоген, C_1 - C_5 алкіл, C_1 - C_5 алкокси і
 $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, де алкіл, алкокси і $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$,
необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: галоген,
 C_1 - C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і C_1 - C_5 алкокси, необов'язково
15 заміщений 1-3 атомами галогену,
X вибраний із групи, яка включає водень, -OH і C_1 - C_5 алкокси,
 $(Z)_{n1}$ являє собою C_1 - C_2 алкілен,
A вибраний із групи, яка включає:
(1) водень,
20 (2) галоген,
(3) C_1 - C_5 алкіл,
(4) C_1 - C_5 алкокси, і
(5) $-S-(CH_2)_{0-3}-CH_3$,
де (3) і (4) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,
25 B вибраний із групи, яка включає:
(1) водень,
(2) галоген,
(3) C_1 - C_5 алкіл,
(4) C_1 - C_5 алкокси,
30 (5) -OH,
(6) $-CF_3$,
(7) $-C(=O)-CH_3$,
10 (8) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
(9) $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
35 (10) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(CH_3)_2-C(=O)OH$, і
(11) $-O-(C_1-C_5 \text{ алкілен})-C(CH_3)_2-C(=O)OCH_3$,
де (3), (4), (8), (9), (10) і (11) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,
C вибраний із групи, яка включає:
(1) водень,
40 (2) C_1 - C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
(3) C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
D вибраний із групи, яка включає:
(1) водень,
(2) галоген,
45 (3) C_1 - C_5 алкіл,
(4) C_1 - C_5 алкокси,
(5) C_1 - C_5 -ціано,
(6) C_2 - C_5 алкенілен- $O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

(7) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-N(H)-C(=O)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

(8) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-N(H)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

(9) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-O-CHF_2$,

(10) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

5 (11) $-O-(C_1-C_5\text{алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

(12) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-OH$,

(13) $-S-(C_1-C_5\text{алкілен})-OH$,

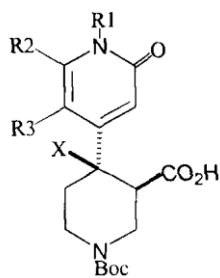
(14) $-SCF_3$ і

(15) $-N(H)-(C_1-C_5\text{алкілен})-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

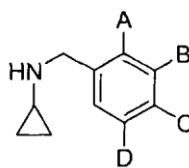
10 де (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) і (15) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,

який включає наступні стадії:

(1) взаємодія сполуки формули (a) або її солі зі сполукою формули (b) або її сіллю :

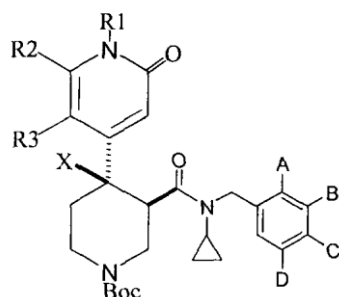


(a)



(b)

15 у присутності розчинника, з утворенням сполуки формули (c) або її солі



(c);

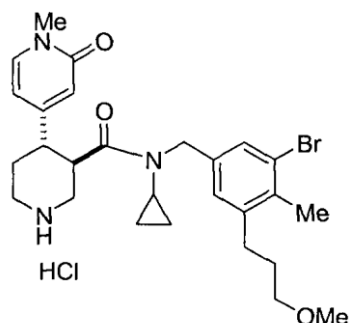
i

(2) видалення захисту в сполучі (c) шляхом видалення Boc.

У конкретних варіантах втілення, розчинник являє собою/включає одну або декілька сполук, вибраних із групи, яка включає: ДМФА, оксалілхлорид і iPr_2Net . У конкретних варіантах втілення, стадію видалення захисту здійснюють з використанням однієї або декількох сполук, вибраних із групи, яка включає: HCl, IPA і MTBE.

20

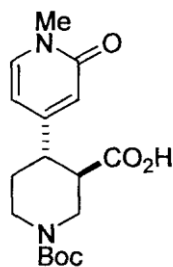
У конкретних варіантах втілення, даний винахід належить до способу одержання сполук наступної формули:



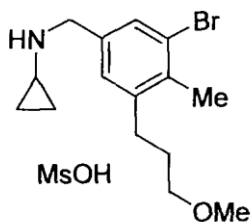
25

який включає наступні стадії:

(1) взаємодію сполуки формули (a), що містить групу Boc, і сполуки формули (b), представлені нижче, у присутності ДМФА, оксалілхлориду і $i-Pr_2NEt$:

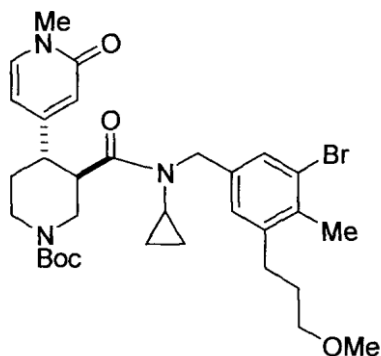


(a)



(b)

з одержанням сполуки формули (c)



(c);

i

(2) видалення захисту в одержаній сполуці шляхом видалення Boc групи в присутності HC1, IPA і MTBE.

Способи синтезу

Сполуки за даним винаходом можна одержати різними способами, представленими на ілюстративних схемах синтезу й описаних нижче, що складають конкретні варіанти втілення даного винаходу. Вихідні речовини і реагенти, використовувані для одержання цих сполук, як правило, або є доступними від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co., або їх одержують способами, відомими фахівцям у даній галузі, дотримуючись процедур, описаних у довідковій літературі, такий як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2.sup.nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40.

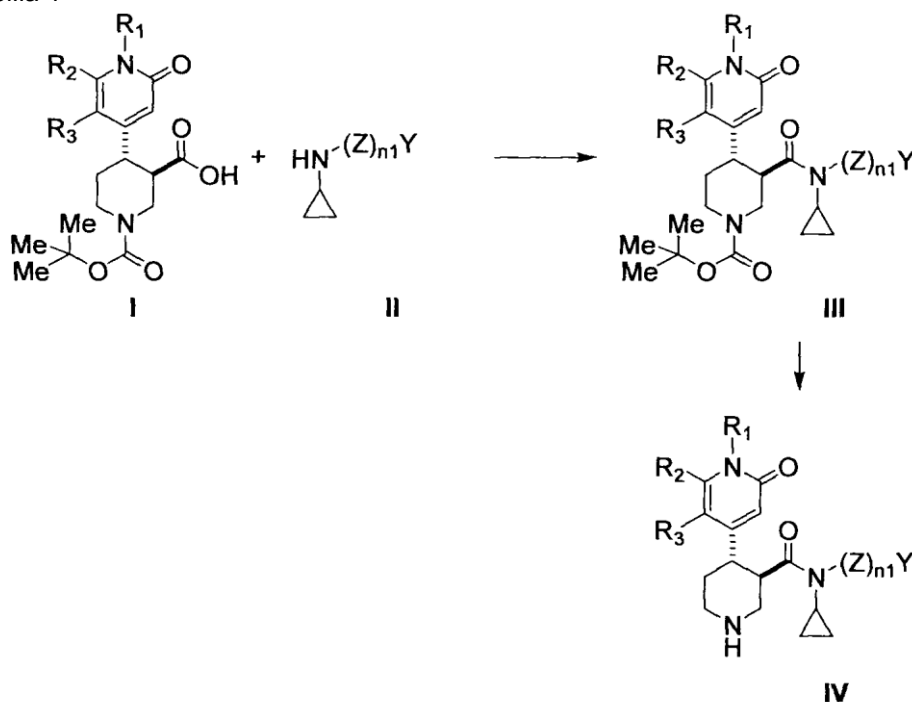
Представлені нижче схеми реакцій синтезу і приклади являє собою просто ілюстрацію деяких способів, які можна використовувати для синтезу сполук за даним винаходом, і можливі різні модифікації цих схем реакцій синтезу, що можуть бути запропоновані фахівцям при звертанні до розкриття, що міститься в даній заявці. Вихідні речовини і проміжні сполуки схем реакцій синтезу можуть бути виділені й очищені, якщо це бажано, з використанням традиційних методів, включаючи, але не обмежуючи цим, фільтрування, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і подібні. Такі речовини можуть бути охарактеризовані з використанням традиційних засобів, включаючи фізичні константи і спектральні дані.

Якщо конкретно не вказане інше, експериментальні процедури здійснювали в наступних умовах. Випарювання розчинника здійснювали з використанням роторного випарника при зниженому тиску (600-4000 Па: 4,5-30 мм рт.ст.), при температурі лазні до 60°C. Реакції типово здійснювали в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища, якщо не вказане інше. Безводний розчинник, такий як ТГФ, ДМФА, Et₂O, DME і толуол, є розчинником комерційного сорту. Реагенти являє собою реагенти комерційного сорту, і їх використовують без додатково очищення. Флеш-хроматографію здійснюють на силікагелі (230-400 меш). Хід реакції відслідковують або за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), або спектрометрії ядерного магнітного резонансу (ЯМР), і час реакції вказаний тільки в ілюстративних цілях.

Структуру і чистоту всіх кінцевих продуктів аналізують методом ТШХ, мас-спектрометрії, ^1H ЯМР і високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Хімічні символи мають їх звичайне значення. Також використовуються наступні аббревіатури: об. (обсяг), мас. (маса), Т.кип. (температура кипіння), т.пл. (температура плавлення), л (літр (літри)), мл (мілілітр (мілілітри)), г (грам (грами)), мг (міліграм (міліграми)), мол. (моль (молі)), ммол (мілімоль (мілімолі)), екв. (еквівалент (еквіваленти)). Якщо не вказане інше, усі змінні, вказані нижче, мають значення, описане вище.

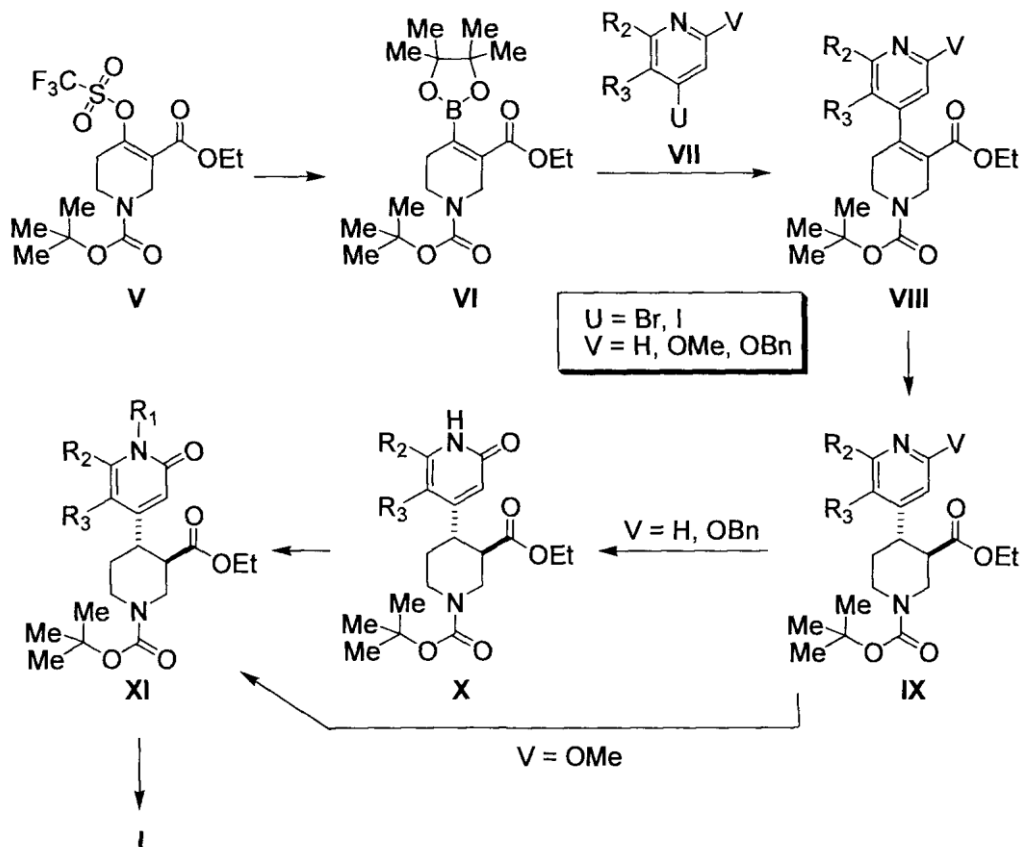
Як правило, сполуки за даним винаходом можна одержати через поєднання придатно заміщеного піридону I з придатно функціоналізованим аміном II, з наступним видаленням захисної BOC-групи в аміді III (Схема 1).

Схема 1



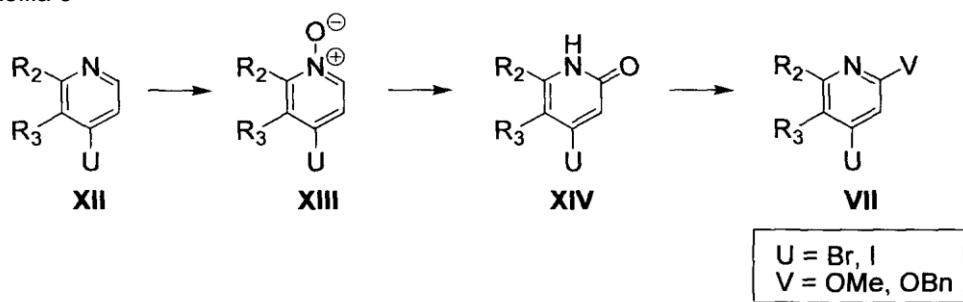
Синтез необхідного піридону I, наприклад, можна здійснити, як проілюстровано на Схемі 2. Типово, метал-каталізоване поєднання за методом Сузукі боронату VI, одержаного з відомого трифлату V (наприклад, Ujjarnwalla et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15 (18), 2005, р. 4023-4028), з галогенідом VII, може забезпечити α,β -ненасичений складний ефір VIII. Відновлення подвійного зв'язку; найбільш зручно здійснюване з використанням або магній або самарій йодиду і наступне опосередковане основою врівноваження, потім дають насичений складний ефір IX у вигляді окремого діастереомеру. Його перетворення на відповідний піридон X можна здійснити в дві стадії через початкову обробку складного ефіру IX за допомогою mCPBA; або еквівалентний окисник, з наступною взаємодією одержаного піридину N-оксиду з TFAA у триетиламіні; або еквівалентний промотор перегрупування. Альтернативно, для випадків, коли V група складного ефіру IX являє собою OBn, просте гідрування в типових умовах безпосередньо дасть піридон X. Також, для випадків, коли V група складного ефіру IX являє собою OMe, взаємодія з алкілгалогенідом у присутності йодиду натрію дасть піридон XI. Насправді, також можна одержати сполуку XI через N-алкілювання піридону X за допомогою придатного реагенту. У завершення, омилення піридону XI дає піридон I.

Схема 2



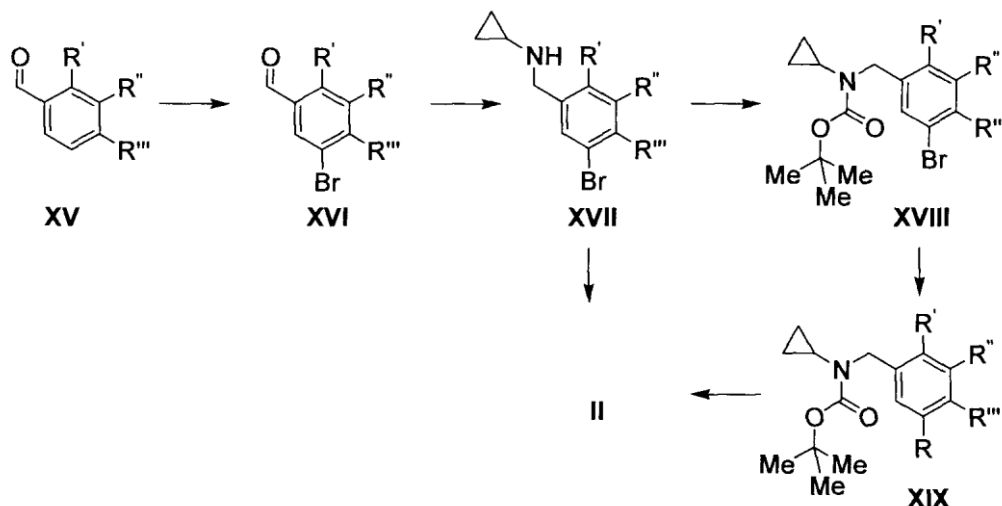
Що стосується галогенідів VII, використовуваних для одержання сполуки I, де V являє собою або OMe або OBn, їх синтез найбільш легко можна здійснити з відповідного піридону XIV. Наприклад, це перетворення можна здійснити шляхом взаємодії піридону XIV або з метил або з бензилгалогенідом у присутності карбонату срібла (Схема 3). Для випадків, коли піридон XIV не є комерційно доступним і не відомий з літератури, необхідна сполука може бути одержана з її відповідного піридину XII через проміжний піридин N-оксид XIII.

Схема 3



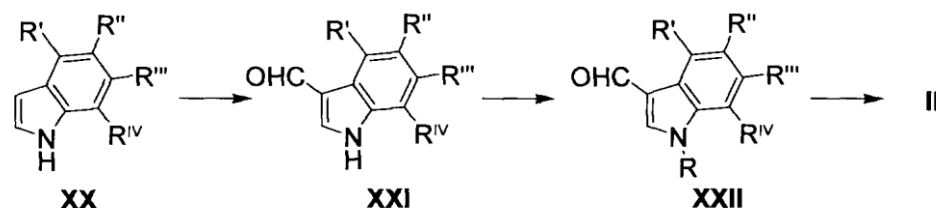
У більшості випадків, підходи до одержання аміну II, використовуваного на Схемі, уже були розкриті в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1. Ті, які не є вже відомими, можна синтезувати згідно з, наприклад, способами, проілюстрованими на Схемі 4. Де це є придатним, альдегід XV спочатку піддають регіоселективному бромованню. Одержаний бромід XVI потім піддають звичайним умовам відновного амінування з одержанням аміну XVII. Якщо це необхідно, амін XVII потім може бути захищений у вигляді його відповідного N-BOC похідного XVIII. З використанням типових метал-опосередкованих поєднань, таких як варіанти поєднань за методом Сузукі або Бухвальд-Хартвіга, R ланцюг в аміні II може бути приєднаний або за аміном XVII або за аміном XVIII. Прості хімічні модифікації, такі як гідратування, олефінування за методом Віттіга, відновлення, ацилювання, озоноліз, окиснення й інші, де це необхідно, можна здійснити, щоб вийти на бажану R групу в аміні II. На завершення, для аміну XIX, необхідна просто стадія видалення захисту.

Схема 4



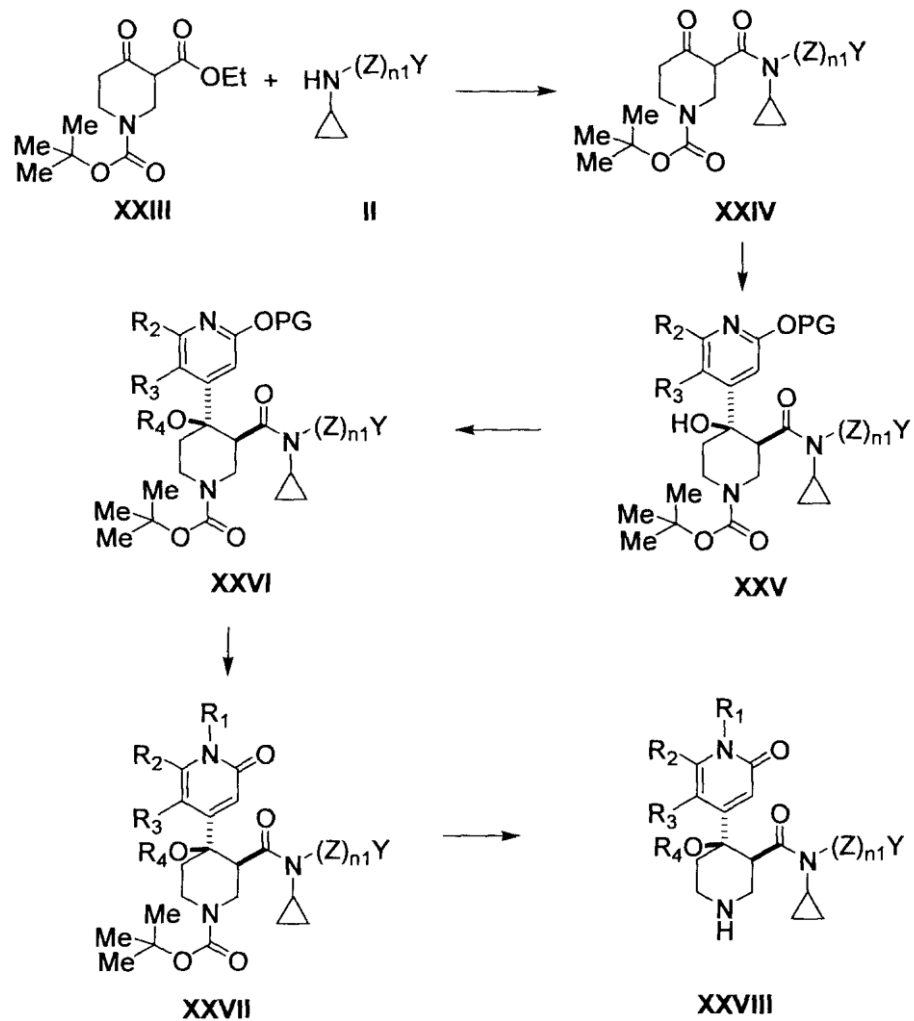
Індол являє собою ще одну загальну структуру, що спостерігається в аміні II. Ці Аміну можна одержати, наприклад, шляхом алкілювання індолу XXI у типових реакційних умовах. Знову, прості хімічні модифікації, такі як гідрування, олефінування за методом Віттіга, відновлення, ацилювання, озоноліз, окиснення й інші, де це необхідно, можна здійснити, щоб вийти на бажану R групу в аміні II. На завершення, відновне амінування сполуки XXII дасть бажаний амін II. Якщо ж індол XXI не є комерційно доступним, його можна одержати, наприклад, через просте формулювання індолу XX, що найбільш зручно здійснюють з використанням POCl_3 у ДМФА.

Схема 5



Що стосується сполук за даним винаходом, які містять алкоксигрупу в положенні 4 піперидинового кільця, їх найбільш зручним чином одержують шляхом утворення вихідного аміду при взаємодії аміну II і β -кетоефіру XXIII, з наступним додаванням реагенту Грін'яра, утвореного з придатно захищеного і придатно заміщеного гідроксипіридину. Функціоналізація одержаного спирту XXV, якщо це необхідно, повинна передувати перетворенню захищеного гідроксипіридину XXVI на бажаний піридон XXVII з використанням хімічних прийомів, описаних вище. На завершення, видалення BOC можна здійснити в типових умовах (Схема 6).

Схема 6



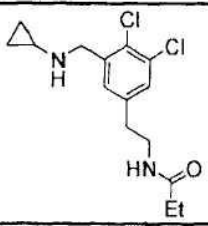
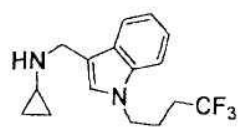
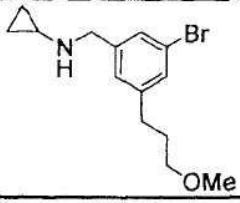
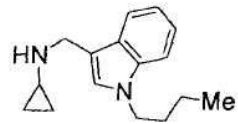
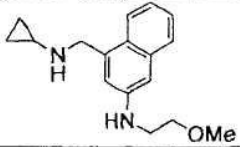
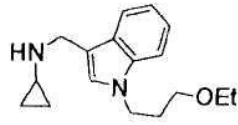
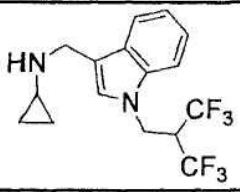
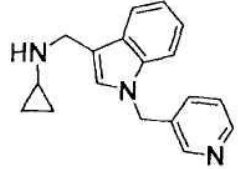
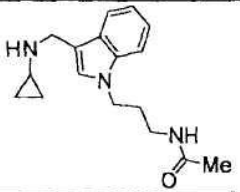
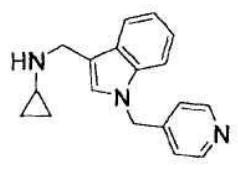
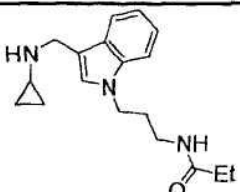
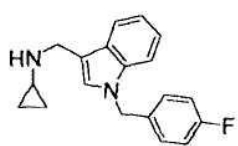
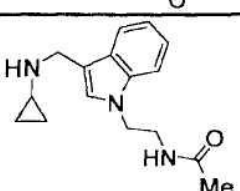
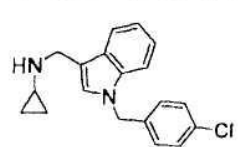
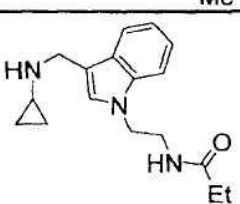
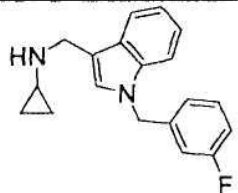
Репрезентативні циклопропіламінові структурні блоки представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука :	Структура	Сполука :	Структура
Амін 1		Амін 4	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін ¹ 2		Амін ¹ 5	
Амін ¹ 3		Амін ¹ 6	
Амін ¹ 7		Амін ¹ 14	
Амін ¹ 8		Амін ¹ 15	
Амін ¹ 9		Амін ¹ 16	
Амін ¹ 10		Амін ¹ 17	
Амін ¹ 11		Амін ¹ 18	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін [†] 12		Амін [†] 19	
Амін [†] 13		Амін [†] 20	
Амін [†] 21		Амін [†] 30	
Амін [†] 22		Амін [†] 31	
Амін [†] 23		Амін [†] 32	
Амін [†] 24		Амін [†] 33	
Амін [†] 25		Амін [†] 34	
Амін [†] 26		Амін [†] 35	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін 27		Амін 36	
Амін 28		Амін 37	
Амін 29		Амін 38	
Амін 39		Амін 47	
Амін 40		Амін 48	
Амін 41		Амін 49	
Амін 42		Амін 50	
Амін 43		Амін 51	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін ¹ 44		Амін ¹ 52	
Амін ¹ 45		Амін ¹ 53	
Амін ¹ 46		Амін ¹ 54	
Амін ¹ 55		Амін ¹ 63	
Амін ¹ 56		Амін ¹ 64	
Амін ¹ 57		Амін ¹ 65	
Амін ¹ 58		Амін ¹ 66	
Амін ¹ 59		Амін ¹ 67	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін 60		Амін 68	
Амін 61		Амін 69	
Амін 62		Амін 70	
Амін 71		Амін 80	
Амін 72		Амін 81	
Амін 73		Амін 82	
Амін 74		Амін 83	
Амін 75		Амін 84	

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Амін 76		Амін 85	
Амін 77		Амін 86	
Амін 78		Амін 87	
Амін 79		Амін 88	
Амін 89		Амін 91	
Амін 90		Амін 92	

Амін 1

N-(2,3-дихлорбензил)циклопропанамін

5 Амін 1 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

Амін 2

N-([5-хлор-2-(3-метоксипропіл)-4-піридиніл]метил)-циклопропанамін

10 Амін 2 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

Амін 3

N-([2-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл]метил)-циклопропанамін

15 Амін 3 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

Амін 4

N-([2-хлор-5-[2-(метилокси)етил]феніл]метил)-циклопропанамін

20 Амін 4 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

Амін 5

N-([2,3-дихлор-5-[3-(метоксипропіл)пропіл]феніл]метил)-циклопропанамін

Стадія 1: 5-бром-2,3-дихлорбензальдегід

До ТФА розчину (0,38 М) 2,3-дихлорбензальдегіду (1 екв.) додавали сірчану кислоту (5 екв.). Протягом 3 годин при кімнатній температурі порціями додавали N-бромсукцинімід (1,5 екв.),

щоб наприкінці одержати жовто-оранжевий розчин. Через 72 години неочищену реакційну суміш розбавляли сумішшю 9:1 (об/об) гексан:простий ефір і потім послідовно промивали водою, 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропанамін

5-бром-2,3-дихлорбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 M). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в суміш 2:1 (об/об) ТГФ:MeOH (0,17 M). До цього розчину порціями додавали борогідрид натрію (10 екв.) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою 1н водного розчину HCl, нейтралізували за допомогою 1н водного розчину NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: N-[(2,3-дихлор-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл)метил]циклопропанамін

N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропанамін (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолан (1,5 екв.) поєднували в суміші 5:1 (об/об) ДМФА:n-PrOH (0,17 M). До цього розчину потім додавали транс-біс(трифенілфосфін) паладій(II)бромід (0,05 екв.) і із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2н водний розчин Na_2CO_3 (2 екв.) і одержану біфазну суспензію нагрівали при 90 °C протягом 8 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням в'язкого червоного масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 4: Амін 5

N-[(2,3-дихлор-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл)метил]циклопропанамін (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,03 M). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою CH_2Cl_2 , фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 6

N-[(2,3-дихлор-5-[2-(метилокси)етил]феніл)метил]циклопропанамін

Стадія 1:

1,1-Диметилетил[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропілкарбамат

N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропанамін (1 екв.) зі стадії 2 прикладу одержання Аміну 5 і ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,17 M). До цього розчину потім додавали основу Хуніга (1,2 екв.) і одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і послідовно промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: 1,1-диметилетил циклопропіл[(2,3-дихлор-5-етенілфеніл)метил]карбамат

1,1-Диметилетил[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропілкарбамат (1 екв.) з попередньої стадії і 2-етеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1 екв.) поєднували в 2:1 (об/об) суміш ДМФА:n-PrOH (0,1 M). Перед тим, як із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом, до цього розчину додавали ацетат паладію(II) (0,05 екв.) і трифенілфосфін (0,15 екв.). Наприкінці додавали 2н водний розчин Na_2CO_3 (2 екв.) і одержану біфазну суспензію нагрівали при 90 °C протягом 18 годин. Одержану чорну суспензію

охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували сумішшю 1:1 (об/об) гексан:простий ефір. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням блідо-жовтого масла.

5 Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→9:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 1,1-Диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(2-гідроксіетил)феніл]метил}карбамат

1,1-Диметилетилциклопропіл[(2,3-дихлор-5-етенілфеніл)метил]карбамат (1 екв.), одержаний на попередній стадії, [Ir(COD)Cl]₂ (0,025 екв.) і DPPV (0,05 екв.) поєднували в ТГФ (0,11 М). До цього розчину потім додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,3 екв.) і одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Наприкінці додавали перборат натрію (0,1 М водний розчин, 1 екв.) і одержаний чорний двофазний розчин ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 12 годин. Водний шар відділяли і повторно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням блідо-жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) EtOAc:Hex) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-[2-(метилоксі)етил]феніл]метил}карбамат

1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(2-гідроксіетил)феніл]метил}карбамат (1 екв.) поглинали в ТГФ (0,3 М). До цього розчину потім додавали гідрид натрію (60% мас./мас. дисперсія в маслі, 1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Наприкінці додавали йодометан (10 екв.) і одержаний блідо-жовтий розчин перемішували в темряві при кімнатній температурі ще протягом 10 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і 1н водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (з домішкою масла) у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 5: Амін 6

1,1-Диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-[2-(метилоксі)етил]феніл]метил}карбамат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в CH₂Cl₂ (0,1 М). До цього розчину потім додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 7

N-(2-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил-циклопропанамін

Стадія 1: 5-хлор-N-циклопропіл-2-метилбензамід

До толуольного розчину (1М) 5-хлор-2-метилбензойної кислоти (1 екв.) і ДМФА (1,2 екв.) у при 0 °C по краплях протягом 1 години додавали оксалілхлорид (1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при 0 °C протягом 2 годин перед тим, як леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок поглинали в дихлорметан (1 М), охолоджували до 0 °C і послідовно додавали по краплях циклопропіламін (1,5 екв.) і основу Хуніга (2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl і екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі до ~ 1/3 обсягу. До одержаної білої суспензії додавали еквівалентний обсяг гексану і вказану в заголовку сполуку виділяли за допомогою вакуумної фільтрації.

Стадія 2: N-[(5-хлор-2-метилфеніл)метил]циклопропанамін

До суспензії 5-хлор-N-циклопропіл-2-метилбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,4 М) при 0 °C додавали боргідрид (1,0 М у ТГФ, 3 екв.). Одержану суспензію нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Одержаний блідо-жовтий розчин знову охолоджували до

0 °C і обережно гасили 1н водним розчином HCl. Одержану суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години, щоб забезпечити повне розкладання амін-боргідридного комплексу. Після обережної нейтралізації 1н водним розчином NaOH водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержаний у такий спосіб неочищений продукт очищували далі за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→4:1 (об/об) Hex:Et₂O) до виявлення вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 1,1-диметилетил [(5-хлор-2-метилфеніл)метил]-циклопропілкарбамат

До ТГФ розчину (0,3 М) N-[(5-хлор-2-метилфеніл)метил]циклопропанаміну з попередньої стадії (1 екв.) додавали при -78 °C гексаметилдисилазид калію (0,5 М у толуолі, 1,2 екв.). Після 1 години перемішування при -78 °C додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 екв.) і одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і потім екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Подальше очищення за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→4:1 (об/об) Hex:Et₂O) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 4: 1,1-диметилетилциклопропіл({2-метил-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл}метил)карбамат

1,1-диметилетил[(5-хлор-2-метилфеніл)метил]-циклопропілкарбамат (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолан (1 екв.) поєднували в n-BuOH (0,48 М). До цього розчину потім додавали продукт приєднання трис(добензилиденацетон)дипаладію(0) і хлорформу (0,02 екв.), [2',6'-біс(метилокси)-2-біфеніліл](дициклогексил)фосфан (0,08 екв.) і порошкоподібний фосфат калію (2 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом перед тим, як одержану суспензію нагрівали при 100 °C протягом 16 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через шар SiO₂. Фільтрат потім концентрували у вакуумі й одержаний у такий спосіб неочищений продукт безпосередньо піддавали очищенню за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→3:7 (об/об) Hex:EtOAc). Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 5: 1,1-диметилетилциклопропіл({2-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)карбамат

1,1-Диметилетилциклопропіл({2-метил-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл}метил)карбамат (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,08 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H₂. В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою CH₂Cl₂, фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 7

1,1-Диметилетилциклопропіл({2-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)карбамат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в CH₂Cl₂ (0,1 М). До цього розчину потім додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 8

N-({2-метил-5-[2-(метилоксі)етил]феніл}метил)-циклопропанамін

Амін 8 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 6, але використовуючи 1,1-диметилетил [(5-хлор-2-метилфеніл)метил]циклопропілкарбамат зі стадії 3 прикладу одержання Аміну 7 як субстрату, n-BuOH як розчинника, продукт приєднання трис(добензилиденацетон)дипаладій(0) хлорформ як джерела паладію, [2',6'-біс(метилокси)-2-біфеніліл](дициклогексил)фосфан як ліганду і порошкоподібний фосфат калію як основу для реакції поєднання за методом Сузукі (стадія 2).

Амін 9

N-({2,3-дифтор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-циклопропанамін

Амін 9 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 5, але використовуючи 2,3-дифторбензальдегід як вихідну речовину.

Амін 10

N-({3-(Метилокси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-циклопропанамін

5 Стадія 1: 3-бром-5-гідроксибензальдегід

До толуольного розчину (1,6 М) н-бутиллітію (2,5 М у гексані, 2,1 екв.) додавали при -10 °C н-бутилмагнійхлорид (2,0 М у ТГФ, 0,6 екв.). Реакційну суміш перемішували при -10 °C протягом 30 хвилин, потім по краплях при -10 °C додавали толуольний розчин (0,7 М) 3,5-дибромфенолу (1 екв.) протягом 35 хвилин. Після перемішування при -10 °C ще протягом 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до -40 °C перед додаванням по краплях ДМФА (20 екв.) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш потім повільно нагрівали до кімнатної температури і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обережно гасили при 0 °C 1н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання жовтої твердої речовини. Перекристалізація одержаного таким чином неочищеного продукту із суміші простий ефір-гексан давала вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевого порошку.

Стадія 2: 3-гідрокси-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]бензальдегід

3-бром-5-гідроксибензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і 2-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1 екв.) поєднували в ДМФА (0,05 М). До цього розчину потім додавали ацетат паладію (0,1 екв.), трифенілфосфін (0,2 екв.) і 2 М водний розчин карбонату натрію (4 екв.). Одержану суспензію нагрівали при 80 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Сушіння над MgSO₄, фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі призводили до одержання неочищеного продукту у вигляді коричневого дьогтю. Подальше очищення за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 4:1 (об/об) Нех:EtOAc→2:1 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: 3-(Метилокси)-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-проп-1-ен-1-іл]бензальдегід

3-гідрокси-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і йодометан (2,2 екв.) поєднували в ацетоні (0,07 М). До цього розчину потім додавали карбонат калію (2 екв.) і реакційну суспензію нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Одержану реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між водою і простим ефіром. Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали додатково насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Подальше очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 19:1 (об/об) Нех:EtOAc→1:1 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

40 Стадія 4: N-({3-(Метилокси)-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл}метил)циклопропанамін

До розчину 3-(метилокси)-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-проп-1-ен-1-іл]бензальдегіду (1 екв.) з попередньої стадії (1 екв.) у дихлорметані (0,5 М) додавали циклопропіламін (2 екв.) і сульфат магнію (1,5 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання неочищеного іміну у вигляді жовтого масла. Потім цю суміш поглинали в метанол (0,3 М) і потім при 0 °C порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після обережного гасіння за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, одержану суміш екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді золотисто-жовтого масла.

Стадія 5: Амін 10

55 До розчину N-({3-(метилокси)-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл}метил)циклопропанаміну (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,04 М) додавали паладій (10% мас./мас. на активованому вугіллі, 0,1 екв.). Із посудини відкачували газ і знову заповнювали воднем. Реакційну суспензію потім перемішували в атмосфері водню (балон) протягом 1,5 годин. Реакційну суміш гасили дихлорметаном і фільтрували через шар целіту. Нерозчинені речовини додатково промивали за допомогою EtOAc і метанолу. Концентрування

фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 11

$N-((3-([2-(\text{Метилокси})\text{етил}[\text{окси}]-5-[3-(\text{метилокси})\text{пропіл}]-\text{феніл})\text{метил}]\text{циклопропанамін}$

Амін 11 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 10, але використовуючи 2-брометилметиловий ефір як алкілюючий агент, карбонат цезію як основу і ДМФА як розчинник на стадії 3.

Амін 12

$4-(3,4\text{-дихлор-}5-[(\text{циклопропіламіно})\text{метил}]\text{феніл})\text{бутаннітрил}$

Стадія 1:1,1-Диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-(2\text{-оксоетил})\text{феніл}]\text{метил}\}$ карбамат

1,1-Диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-(2\text{-гідроксіетил})\text{феніл}]\text{метил}\}$ карбамат (1 екв.) зі стадії 3 прикладу одержання Аміну 6 і бікарбонат натрію (1 екв.) суспендували в CH_2Cl_2 (0,1 М). При 0 °С додавали DMP (1 екв.) і одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді нестійкого безбарвного масла.

Стадія 2:1,1-диметилетил циклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-[(2\text{Е})-3\text{-ціано-}2\text{-пропен-}1\text{-іл}]\text{феніл}\}$ метилкарбамат

До суспензії безводного розчину хлориду літію (1,2 екв.) у ТГФ (0,1 М) додавали послідовно діетил(ціанометил)фосфонат (1,2 екв.) і DBU (1 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім по краплях з попередньої стадії додавали 1,1-диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-(2\text{-оксоетил})\text{феніл}]\text{-метил}\}$ карбамат (1 екв.) у вигляді розчину в ТГФ (0,1 М). Одержану рожеву суспензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім її обережно гасили 1н водним розчином HCl і потім екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 3:7$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3:1,1-диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-(3\text{-ціанопропіл})\text{феніл}]\text{метил}\}$ карбамат

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-[(2\text{Е})-3\text{-ціано-}2\text{-пропен-}1\text{-іл}]\text{феніл}\}$ метилкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,04 М) додавали паладій (10% мас./мас. на активованому вугіллі, 0,1 екв.). Із посудини відкачували газ і знову заповнювали воднем. Реакційну суспензію потім перемішували в атмосфері водню протягом 1,5 годин. Реакційну суміш гасили дихлорметаном і фільтрували через шар целіту. Нерозчинені речовини додатково промивали за допомогою EtOAc. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: Амін 12

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл $\{[2,3\text{-дихлор-}5-(3\text{-ціанопропіл})\text{феніл}]\text{метил}\}$ карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,06 М) додавали бромід цинку(II) (10 екв.). Одержану суспензію обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином NaOH і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow 3:7$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 13

$4-(3-[(\text{Циклопропіламіно})\text{метил}]-4,5\text{-дифторфеніл})\text{бутаннітрил}$

Амін 13 синтезували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 12, але використовуючи 1,1-диметилетил циклопропіл $\{[2,3\text{-дифтор-}5-(2\text{-гідроксіетил})\text{феніл}]\text{-метил}\}$ карбамат, одержаний аналогічним способом з 2,3-дифторбензальдегіду.

Амін 14

$\text{Метил } 4-(3,4\text{-дихлор-}5-[(\text{циклопропіламіно})\text{метил}]\text{феніл})\text{-бутаноат}$

Амін 14 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 12, але з заміною безводного розчину хлориду літію, діетил (ціанометил)фосфонату і DBU метил (трифеніл- λ^5 -фосфаніліден)ацетатом на стадії оліфінування за методом Віттіга (стадія 2).

Амін 15

N-((3-[3-(Метилокси)пропіл]-1-нафталеніл)метил)-циклопропанамін

Стадія 1: Метил 3-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилат

Метил 3-бром-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолан (1,5 екв.) поєднували в суміші 5:1 (об/об) ДМФА:n-PrOH (0,2 М). До цього розчину потім додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,05 екв.) і із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2н водний розчин Na_2CO_3 (2 екв.) і одержану біфазну суспензію нагрівали при 90 °С протягом 8 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували сумішшю 1:1 (об/об) гексан:простий ефір. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, 1н водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді червоного масла.

Стадія 2: Метил 3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбоксилат

Метил 3-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в MeOH (0,08 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою CH_2Cl_2 , фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 3-[3-(Метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбонова кислота

Метил 3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в суміш 2:1 (об/об) MeOH:ТГФ (0,08 М). До цього розчину потім додавали LiOH (2,0М водний розчин, 3 екв.) і одержаний мутний розчин ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і рН залишку обережно доводили до ~2 1н водним розчином HCl перед тим, як його екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: N-циклопропіл-3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбоксамід

До розчину 3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбонової кислоти (1 екв.) у CH_2Cl_2 (0,1 М) з попередньої стадії при 0 °С додавали оксалілхлорид (1,2 екв.) з наступним додаванням декількох крапель ДМФА. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок поглинали в дихлорметан (0,1 М), охолоджували до 0 °С і послідовно по краплях додавали циклопропіламін (1,1 екв.) основи Хуніга (1,2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Амін 15

До розчину N-циклопропіл-3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталінкарбоксаміду (1 екв.) у ТГФ (0,1 М) з попередньої стадії додавали, при кип'ятінні зі зворотним холодильником, боргідрид-метилсульфідний комплекс (6,6 екв.). До реакційної посудини приєднували апарат для молекулярної перегонки і велику частину летких компонентів повільно відганяли за допомогою дистиляції протягом 1,5 годин. Одержаний жовтий розчин знову охолоджували до 0 °С і обережно гасили 1н водним розчином HCl. Одержану суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години до повного завершення розпаду амін-боргідридного комплексу. Далі обережно нейтралізували 1н водним розчином NaOH, водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержаний у такий спосіб неочищений продукт очищували далі за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 16

Метил (2-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіламіно)метил]феніл} етил)карбамат

Стадія 1: 1,1-диметилетилциклопропіл[(2,3-дихлор-5-формілфеніл)метил]карбамат

У дихлорметановий (0,03 М) розчин 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-етенілфеніл]метил}карбамату (1 екв.) зі стадії 2 прикладу одержання Аміну 6 при -78 °С барботували свіжогенований озон аж до одержання стійкого синього кольору. До цього розчину потім додавали трифенілфосфін (1,2 екв.) однією швидкою порцією й одержаною сумішшю повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і частину, що залишилася, обробляли за допомогою 2:1 (об/об) Hex:Et₂O. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2:1,1-диметилетил циклопропіл{[2,3-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]метил}карбамат
До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-формілфеніл]метил}карбамату в метанолі (0,16 М) з попередньої стадії при 0 °С додавали борогідрид натрію (1,3 екв.). Одержаний розчин перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім розподіляли між простим ефіром і 1н водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: {3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}аміно)метил]феніл}метилметансульфонат

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,1 М) додавали послідовно при 0 °С основу Хуніга (3 екв.) і метансульфонілхлорид (1,1 екв.). Одержаний розчин перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і обережно гасили 1н водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4:1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(ціанометил)феніл]метил}карбамат
До розчину {3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}аміно)метил]феніл}-метилметансульфонату (1 екв.) з попередньої стадії в ДМСО (0,48 М) додавали ціанід калію (1,3 екв.) і йодид натрію (0,1 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім його розбавляли простим ефіром і гасили 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 19:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5:1,1-диметилетил {[5-(2-аміноетил)-2,3-дихлорфеніл]метил}циклопропілкарбамат
До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(ціанометил)феніл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії і хлоридгексагідрату кобальту(II) (2 екв.) у метанолі (0,07 М) порціями при 0 °С додавали борогідрид натрію (10 екв.). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану коричневу суспензію гасили 1н водним розчином NaOH і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували через шар целіту. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання неочищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої аморфної твердої речовини.

Стадія 6:1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(2-[(метилокси)карбоніл]аміно)етил]феніл}метил}карбамат

До розчину 1,1-диметилетил {[5-(2-аміноетил)-2,3-дихлорфеніл]метил}циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,07 М) при 0 °С послідовно додавали основу Хуніга (1,2 екв.) і метилхлорформіат. Одержаний розчин потім залишали нагріватися поступово до кімнатної температури протягом 3 годин. Неочищену реакційну суміш послідовно розбавляли простим ефіром і послідовно промивали 1н водним розчином NaOH, 1н водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Ефірний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення

одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 19:1 (об/об) Нех:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 7: Амін 16

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[2,3-дихлор-5-(2-
5 {[(метилокси)карбоніл]аміно}етил)феніл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,06 М) додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у
10 вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 24:1 (об/об) CH_2Cl_2 :MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 17

N-(8-хінолінілметил)циклопропанамін

До розчину 8-хінолінкарбальдегіду (1 екв.) у дихлорметані (0,13 М) додавали сульфат
15 магнію (1 екв.) і циклопропіламін (2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий
20 спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,13 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім її гасили 1н водним розчином HCl . рН розчину потім доводили до ~ 10 1н водним розчином NaOH перед тим, як його екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у
25 вигляді жовтого масла.

Амін 18

N-(8-ізохінолінілметил)циклопропанамін

Амін 18 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 8-ізохінолінкарбальдегід як вихідну речовину.

30 Амін 19

N-(5-ізохінолінілметил)циклопропанамін

Амін 19 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 5-ізохінолінкарбальдегід як вихідну речовину.

Амін 20

35 N-(5-хінолінілметил)циклопропанамін

Амін 20 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 5-хінолінкарбальдегід як вихідну речовину.

Амін 21

N-(1-ізохінолінілметил)циклопропанамін

40 Амін 21 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 1-ізохінолінкарбальдегід як вихідну речовину.

Амін 22

N-({2-[3-(Метилокси)пропіл]-4-хінолініл}метил)-циклопропанамін

45 Амін 22 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

Амін 23

N-({6-[3-(Метилокси)пропіл]-8-хінолініл}метил)-циклопропанамін

Стадія 1: 6-({[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси}-метил)-8-хінолінкарбальдегід

До розчину 8-бром-6-({[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси}метил)хіноліну (1 екв.) у ТГФ
50 (0,06 М) по краплях при -78°C додавали н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 2,1 екв.) протягом 10 хвилин. Одержаний жовтий розчин перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, потім по краплях додавали ДМФА (2 екв.) протягом 10 хвилин. Одержаний червоний розчин перемішували при -78°C ще протягом 2 годин, потім реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим
55 ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Нех \rightarrow 3:7 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла, що отверджувалося при вистояванні.

Стадія 2: N-[[6-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-8-хінолініл]метил}циклопропанамін

До дихлорметанового (0,12 М) розчину 6-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-8-хінолінкарбальдегіду (1 екв.) з попередньої стадії додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,12 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: 1,1-диметилетилциклопропіл[[6-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-8-хінолініл]метил}карбамат

До дихлорметанового (0,12 М) розчину N-[[6-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-8-хінолініл]метил}-циклопропанаміну (1 екв.) з попередньої стадії додавали послідовно основу Хуніга (1,2 екв.) і біс(1,1-диметилетил)дикарбонат (1,1 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: 1,1-диметилетилциклопропіл[[6-гідроксиметил]-8-хінолініл]метил}карбамат

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл [[6-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-8-хінолініл]метил}-карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,12 М) додавали TBAF (1,0 М у гексані, 1,6 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: 1,1-Диметилетилциклопропіл[[6-форміл-8-хінолініл]метил}карбамат

До суспензії 1,1-диметилетилциклопропіл[[6-гідроксиметил]-8-хінолініл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії і бікарбонату натрію (1,1 екв.) у дихлорметані (0,1 М) при 0 °C додавали DMP (1,1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO₃ і потім екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: Метил 3-{8-[(циклопропіл[[6-форміл-8-хінолініл]метил}карбоніл]аміно)метил]-6-хінолініл}-2-пропеноат

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл[[6-форміл-8-хінолініл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,06 М) при 0 °C додавали метил(трифенілфосфораніліден)ацетат (1,1 екв.). Одержаний розчин потім залишали нагріватися поступово до кімнатної температури протягом 4 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 7: Метил 3-{8-[(циклопропіл[[6-форміл-8-хінолініл]метил}карбоніл]аміно)метил]-6-хінолініл}пропаноат

До розчину метил 3-{8-[(циклопропіл[[6-форміл-8-хінолініл]метил}карбоніл]аміно)метил]-6-хінолініл}-2-пропеноату (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,1 М) додавали паладій (10% (мас./мас.) на вуглеці, 0,1 екв.). З одержаної суспензії відкачували газ і знову наповнювали воднем. Наприкінці реакційну суспензію залишали перемішуватися в атмосфері водню (балон) протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання дихлорметану і фільтрували через шар целіту. Фільтрат потім концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином

неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 8: 1,1-диметилетилциклопропіл{[6-(3-гідроксипропіл)-8-хінолініл]метил}карбамат

До розчину метил 3-{8-[(циклопропіл{[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}аміно)метил]-6-хінолініл}пропаноату (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,08 М) додавали боргідрид літію (5 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім її розбавляли простим ефіром і гасили 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 9: 1,1-диметилетилциклопропіл{[6-[3-(метилокси)пропіл]-8-хінолініл]метил}карбамат

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[6-(3-гідроксипропіл)-8-хінолініл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,3 М) додавали гідрид натрію (60% (мас./мас.) дисперсія в парафіновому маслі, 1,2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім додавали йодометан (1,4 екв.). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 1н водного розчину NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 10: Амін 23

До розчину 1,1-диметилетилциклопропіл{[6-[3-(метилокси)пропіл]-8-хінолініл]метил}карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,06 М) додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Амін 24

N-([3-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл]метил)-циклопропанамін

Стадія 1: N-([3-бром-5-хлорфеніл]метил)циклопропанамін

До 4:1 (об/об) MeOH:ТГФ розчин (0,06 М) 3-бром-5-хлорбензальдегіду (1 екв.) і циклопропіламіну (1,1 екв.) порціями додавали ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.) з наступним додаванням нерозбавленої оцтової кислоти (3 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі. Одержаний залишок поглинали в простий ефір і насичений водний розчин NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 2: N-([3-хлор-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл]метил)циклопропанамін

До 4:1 (об/об) ДМФА:н-пропанол (0,15 М) розчин N-([3-бром-5-хлорфеніл]метил)циклопропанаміну (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (2 екв.) додавали транс-дибромбис(трифенілфосфін)паладій(II) (0,05 екв.) з наступним додаванням карбонату натрію (2 М водний розчин, 3 екв.). З реакційної посудини відкачували газ і продували за допомогою азоту п'ять разів і потім нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Охолоджену реакційну суміш вливали в насичений водний розчин NH_4Cl і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 3:7 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

Стадія 3: Амін 24

До розчину N-([3-хлор-5-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]феніл]метил)циклопропанаміну (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,2 М) додавали паладій (10% (мас./мас.) на вуглиці, 0,4 екв.). З реакційної посудини відкачували газ і продували воднем два рази і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суспензію потім фільтрували через шар силікагелю і нерозчинені речовини промивали за допомогою EtOAc. Концентрування фільтрату

у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-зеленого масла.

Амін 25

N-{{1-(3-метоксипропіл)-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

5 Стадія 1: 1-(3-метоксипропіл)-1H-індол-3-карбальдегід

До розчину індол-3-карбальдегіду (1 екв.) у ДМФА (0,1 М) додавали гідрид натрію (60% (мас./мас.) дисперсія в маслі, 1,1 екв.) при 0 °С з наступним додаванням 1-бром-3-метоксипропану (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 4 годин. Суміш потім розбавляли простим ефіром, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: Амін 25

15 До 3:1 (об/об) CH_2Cl_2 :MeOH (0,1 М) розчину 1-(3-метоксипропіл)-1H-індол-3-карбальдегіду (1 екв.) при 0 °С додавали циклопропіламін (2 екв.), оцтову кислоту (2,5 екв.) і потім триацетоксиборогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 , екстрагували дихлорметаном, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 96:4 (об/об) CH_2Cl_2 :2,0M NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 26

3-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіламіно)метил]феніл}-пропаннітрил

Стадія 1: (5-бром-2,3-дихлорфеніл)метанол

25 До 5:1 (об/об) MeOH:ТГФ розчин (0,38 М) 5-бром-2,3-дихлорбензальдегіду (1 екв.) зі стадії 1 прикладу одержання Аміну 5 при 0 °С порціями додавали борогідрид натрію (1,1 екв.) протягом 45 хвилин. Реакційний розчин перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім розподіляли між простим ефіром і 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Нех:EtOAc→3:7 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

35 Стадія 2: {{(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил}окси}{(1,1-диметилетил)диметилсилан}

До розчину (5-бром-2,3-дихлорфеніл)метанолу (1 екв.) у ДМФА (0,34 М) з попередньої стадії додавали хлор(1,1-диметилетил)диметилсилан (1,1 екв.) і імідазол (1,5 екв.). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і послідовно промивали за допомогою 10% водного розчину HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Ефірний екстракт сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: {{(2,3-дихлор-5-етенілфеніл)метил}окси}{(1,1-диметилетил)диметилсилан}

45 {{(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил}окси}{(1,1-диметилетил)диметилсилан (1 екв.) з попередньої стадії і 2-етеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1 екв.) поєднували в суміші 2:1 (об/об) ДМФА:n-PrOH (0,11 М). До цього розчину потім додавали ацетат паладію(II) (0,05 екв.) і трифенілфосфін (0,15 екв.), потім із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2н водний розчин Na_2CO_3 (2 екв.) і одержану біфазну суспензію нагрівали при 90 °С протягом 8 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували сумішшю 1:1 (об/об) гексан:простий ефір. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді чорного масла.

55 Стадія 4: 2-[3,4-дихлор-5-{{(1,1-диметилетил)(диметил)-силіл}окси}метил]феніл]етанол

60 {{(2,3-Дихлор-5-етенілфеніл)метил}окси}{(1,1-диметилетил)диметилсилан (1 екв.), одержаний на попередній стадії, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,025 екв.) і DPPV (0,05 екв.) поєднували в ТГФ (0,11 М). До цього розчину потім додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,3 екв.) і одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Наприкінці додавали перборат натрію (0,1 М водний розчин, 1 екв.) і одержаний чорний двофазний розчин

ретельно перемішували при кімнатній температурі ще протягом 8 годин. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням чорного масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→1:1 (об/об) EtOAc:Hex) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 5: 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етилметансульфонат

До розчину 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етанолу (1 екв.) у дихлорметані (0,11 М) з попередньої стадії при 0 °C додавали основу Хуніга (1,5 екв.) і метансульфонілхлорид (1,1 екв.). Одержану суспензію перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і гасили за допомогою 1н водного розчину HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла.

Стадія 6: 3-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]пропаннітрил

До розчину 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етилметансульфонату (1 екв.) у ДМСО (0,4 М) з попередньої стадії додавали ціанід калію (1,3 екв.). Одержаний розчин перемішували при 80 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і гасили водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді рожевого масла.

Стадія 7: 3-[3,4-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]-пропаннітрил

До розчину 3-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]пропаннітрилу (1 екв.) у ТГФ (0,1 М) з попередньої стадії додавали TBAF (1,0 М розчин ТГФ, 1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і гасили водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 8: 3-(3,4-Дихлор-5-формілфеніл)пропаннітрил

До суспензії 3-[3,4-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]-пропаннітрилу (1 екв.) з попередньої стадії і бікарбонату натрію (1,1 екв.) у дихлорметані (0,1 М) при 0 °C додавали DMP (1,1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO₃ і потім екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 9: Амін 26

До розчину 3-(3,4-дихлор-5-формілфеніл)пропаннітрилу (1 екв.) у дихлорметані (0,11 М) з попередньої стадії додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (1,2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,11 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 27

N-(2-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіламіно)метил]феніл}етил)-пропанамід

Стадія 1: ({[5-(2-азидоетил)-2,3-дихлорфеніл]метил}окси)(1,1-диметилетил)диметилсилан

До ДМФА (0,4 М) розчину 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]-етилметансульфонату (1 екв.) зі стадії 5 прикладу одержання Аміну 26 при кімнатній температурі додавали азид натрію (5 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і промивали водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді рожевого масла.

Стадія 2: 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етанамін

До ТГФ (0,1 М) розчину ({[5-(2-азидоетил)-2,3-дихлорфеніл]метил} окси)(1,1-диметилетил)диметилсилану (1 екв.) з попередньої стадії і трифенілфосфіну (1,2 екв.) додавали воду (3 екв.). Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 18 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 96:4 (об/об) CH₂Cl₂:2,0M NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: N-(2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етил)пропанамід

До ДМФА (0,2 М) розчину 2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етанаміну (1 екв.), одержаного на попередній стадії, основи Хуніга (3 екв.) і пропіонової кислоти (1,1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли простим ефіром і послідовно промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням коричневого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 7:3 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: N-(2-[3,4-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]етил)-пропанамід

До ТГФ (0,12 М) розчину N-(2-[3,4-дихлор-5-({(1,1-диметилетил)(диметил)силіл}окси)метил]феніл]етил)пропанаміду (1 екв.) з попередньої стадії додавали TBAF (1,0 М ТГФ розчин, 1,1 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний оранжевий розчин розбавляли простим ефіром і гасили 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді біло-жовтого масла.

Стадія 5: N-(2-(3,4-дихлор-5-формілфеніл)етил)пропанамід

До суспензії N-(2-[3,4-дихлор-5-(гідроксиметил)феніл]-етил)пропанаміду (1 екв.) з попередньої стадії і бікарбонату натрію (1,1 екв.) у дихлорметані (0,1 М) додавали DMP (1,1 екв.) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO₃ і потім екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 19:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: Амін 27

До розчину N-(2-(3,4-дихлор-5-формілфеніл)етил)пропанаміду (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,11 М) додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (1,2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,11 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між EtOAc і 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково

промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 95:5 CH_2Cl_2 :2,0M NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

5 Амін 28

N-[3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензил]циклопропанамін

Стадія 1: 3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензальдегід

До розчину алілметилового ефіру (3,1 екв.) у ТГФ (0,3 М) при кімнатній температурі додавали сульфідний комплекс боргідрид-метил (1,0 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цього розчину потім додавали послідовно 3,5-дибромбензальдегід (1,0 екв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,025 екв.) і твердий метоксид натрію (1,5 екв.). Одержану суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 5:95 (об/об) EtOAc :Hex→7:3 (об/об) EtOAc :Hex) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: Амін 28

3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,19 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,19 М). До цього розчину порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) і одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні за допомогою 2н водн. розчини HCl протягом 30 хвилин. Одержану суміш послідовно підлговували 1н водним розчином NaOH і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували за допомогою Et_2O з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 29

4-[(Циклопропіламіно)метил]-N-[2-(метилоксі)етил]-2-нафталінамін

Стадія 1: Метил 3-[[2-(метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбоксилат

Свіжоочищений карбонат цезію (1,4 екв.), ацетат паладію(II) (0,02 екв.) і гас-BINAP (0,03 екв.) поєднували в безводному розчині толуолу (0,25 М). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали метил 3-бром-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) і 2-метоксіетиламін (1,2 екв.) і одержану суміш нагрівали при 100 °C протягом 20 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли простим ефіром і фільтрували через шар целіту. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання коричневого масла, яке можна було піддати подальшому очищенню за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , 19:1 (об/об) Hex: EtOAc →1:1 (об/об) Hex: EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 2: 3-[[2-(Метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбонова кислота

Метил 3-[[2-(метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в суміш 2:1 (об/об) MeOH :ТГФ (0,08 М). До цього розчину потім додавали LiOH (1,0 М водний розчин, 3,4 екв.) і одержаний мутний розчин ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і рН залишку обережно доводили до ~2 за допомогою 1н водного розчину HCl , потім екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: N-циклопропіл-3-[[2-(метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбоксамід

До розчину 3-[[2-(метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбонової кислоти (1 екв.), одержаної на попередній стадії, у ДМФА (0,1 М), основи Хуніга (3 екв.) і циклопропіламіну (1,5 екв.) порціями додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням коричневого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-

хроматографії (SiO_2 , 4:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: Амін 29

До розчину N-циклопропіл-3-[[2-(метилоксі)етил]аміно]-1-нафталінкарбоксаміду (1 екв.) у ТГФ (0,09 М) з попередньої стадії додавали при кип'ятінні зі зворотним холодильником боргідрид-метилсульфідний комплекс (6,2 екв.). До реакційної посудини потім приєднували апарат для молекулярної перегонки і велику частину летких компонентів повільно відганяли за допомогою дистиляції протягом 1 години. Одержаний коричневий розчин знову охолоджували до 0 °C і обережно гасили 1н водним розчином HCl. Одержану суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години до повного завершення розпаду амін-боргідридного комплексу. Далі обережно нейтралізували 1н водним розчином NaOH, водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержаний у такий спосіб неочищений продукт очищували далі за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 3:2 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла, що швидко темнішало при вистоюванні.

Амін 30

3-{8-[(Циклопропіламіно)метил]-6-хінолініл}пропаннітрил

Стадія 1: 1,1-диметилетил[[6-(2-ціаноетеніл)-8-хінолініл]метил]циклопропілкарбамат

До ТГФ (0,13 М) суспензії свіжо висушеного хлориду літію (1,2 екв.) і діетил(ціанометил)фосфонату (1,2 екв.) додавали DBU (1,2 екв.). Реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім наприкінці додавали 1,1-диметилетилциклопропіл[[6-(форміл-8-хінолініл)метил]карбамат (1 екв., Амін 23, Стадія 5). Одержаний розчин потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержану таким чином неочищену реакційну суміш гасили за допомогою 10% водного розчину HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1,1-диметилетил[[6-(2-ціаноетил)-8-хінолініл]метил]циклопропілкарбамат

До розчину 1,1-диметилетил[[6-(2-ціаноетеніл)-8-хінолініл]метил]циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,1 М) додавали паладій (10% (мас./мас.) на вуглиці, 0,2 екв.). З одержаної суспензії відкачували газ і знову заповнювали воднем. Наприкінці реакційну суспензію залишали перемішуватися в атмосфері водню протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання дихлорметану і фільтрували через шар целіту. Фільтрат потім концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: Амін 30

До розчину 1,1-диметилетил[[6-(2-ціаноетил)-8-хінолініл]метил]циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,05 М) додавали бромід цинку(II) (10 екв.). Одержану суспензію обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і 1н водного розчину NaOH і потім обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин. Водну фазу відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Амін 31

N-([3-[2-(Метилоксі)етил]-1-нафталеніл]метил)-циклопропанамін

Стадія 1: Метил 3-етеніл-1-нафталінкарбоксилат

Метил 3-бром-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) і 2-етеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan (1 екв.) поєднували в суміші 2:1 (об/об) ДМФА:n-PrOH (0,1 М). До цього розчину спочатку додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2$ (0,05 екв.) з наступним додаванням 2н водного розчину Na_2CO_3 (2 екв.). З двофазної суспензії три рази відкачували газ і знову заповнювали азотом, потім її нагрівали при 90 °C протягом 8 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували сумішшю 1:1 (об/об) гексан:простий ефір. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH, 10% водного розчину HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над

Na_2SO_4 і фільтрували через шар силікагелю. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді золотисто-жовтого масла.

Стадія 2: Метил 3-(2-гідроксіетил)-1-нафталінкарбоксилат

Метил 3-етеніл-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.), одержаний на попередній стадії, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,025 екв.) і DPPB (0,05 екв.) поєднували в ТГФ (0,12 М). До цього розчину потім додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,2 екв.) і одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Наприкінці додавали перборат натрію (0,1 М водний розчин, 2 екв.) і одержаний чорний двофазний розчин ретельно перемішували при кімнатній температурі ще протягом 12 годин. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням блідо-жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{EtOAc}:\text{Hex}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 3: Метил 3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталінкарбоксилат

Метил 3-(2-гідроксіетил)-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії і йодометан (19 екв.) поглинали в ТГФ (0,3 М). До цього розчину потім додавали гідрид натрію (60% мас./мас. дисперсія в маслі, 1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 18 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і 1н водним розчином HCl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Потім цю суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 19:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{EtOAc}:\text{Hex}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 4: {3-[2-(Метилоксі)етил]-1-нафталеніл}метанол

Метил 3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в толуол (0,1 М). До цього розчину потім додавали DIBA1-H (1,5 М розчин у толуолі, 2,4 екв.) і одержаний розчин ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану таким чином реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: 3-[2-(Метилоксі)етил]-1-нафталінкарбальдегід

До суспензії {3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталеніл}метанолу (1 екв.) з попередньої стадії і бікарбонату натрію (1,1 екв.) у дихлорметані (0,1 М) при 0°C додавали DMP (1,1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO_3 і потім екстрагували за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 19:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 31

До розчину 3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталінкарбальдегіду (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,15 М) додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (1,2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном, потім об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,15 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між EtOAc і 1н водним розчином NaOH . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 32

N-(2-{4-[(Циклопропіламіно)метил]-2-нафталеніл}етил)ацетамід

Стадія 1: Метил 3-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-нафталінкарбоксилат

До дихлорметанового (0,03 М) розчину метил 3-(2-гідроксіетил)-1-нафталінкарбоксилату (1 екв.) зі стадії 2 прикладу одержання Аміну 31 і основи Хуніга (1,5 екв.) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (1,3 екв.). Одержаний розчин перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш послідовно гасили за допомогою 10% водного розчину HCl. Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: 3-(2-азидоетил)-1-нафталінкарбоксилат

До розчину метил 3-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1-нафталінкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії в ДМФА (0,25 М) додавали азид натрію (5 екв.). Одержаний розчин перемішували при 55 °С протягом 12 годин і потім при 80 °С протягом ще 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і промивали водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку неочищеної сполуки у вигляді рожевого масла.

Стадія 3: Метил 3-(2-аміноетил)-1-нафталінкарбоксилат

До ТГФ (0,1 М) розчину 3-(2-азидоетил)-1-нафталінкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії і трифенілфосфіну (1,2 екв.) додавали воду (3 екв.). Одержаний розчин перемішували при 50 °С протягом 5 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 96:4 (об/об) CH₂Cl₂:2,0М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: Метил 3-[2-(ацетиламіно)етил]-нафталінкарбоксилат

До ДМФА (0,2 М) розчину метил 3-(2-аміноетил)-1-нафталінкарбоксилату (1 екв.), одержаного на попередній стадії, основи Хуніга (3 екв.) і оцтова кислоти (1,1 екв.) порціями додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (1,1 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли простим ефіром і послідовно промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням блідо-жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 7:3 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH₂Cl₂:2,0М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: N-[2-[4-(Гідроксиметил)-2-нафталеніл]етил]ацетамід

Метил 3-[2-(ацетиламіно)етил]нафталінкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в ТГФ (0,18 М). До цього розчину потім додавали боргідрид літію (12 екв.) і одержаний розчин ретельно перемішували при 50 °С протягом 5 годин. Одержану таким чином реакційну суміш розбавляли додатково простим ефіром і обережно гасили 1н водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: N-[2-[4-Форміл-2-нафталеніл]етил]ацетамід

До суспензії N-[2-[4-(гідроксиметил)-2-нафталеніл]етил]ацетаміду (1 екв.) з попередньої стадії і бікарбонату натрію (1,2 екв.) у дихлорметані (0,09 М) при 0 °С додавали DMP (1,1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO₃ і потім екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали за допомогою 10% водного розчину HCl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 19:1 (об/об) Hex:EtOAc→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 32

До розчину N-[2-(4-форміл-2-нафталеніл)етил]ацетаміду (1 екв.) у дихлорметані (0,12 М) з попередньої стадії додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,12 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 3 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між EtOAc і 1н водним розчином NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 33

N-[(2-бромфеніл)метил]циклопропанамін

До розчину (0,15 М) 2-бромбензилового спирту (1 екв.) у ТГФ додавали триетиламін (1,6 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С перед тим, як по краплях додавали метансульфонілхлорид (1,3 екв.). Одержаний розчин потім залишали нагріватися поступово до кімнатної температури. Через 1,5 години до одержаної мутної суспензії додавали циклопропіламін (5 екв.). Ще через 18 годин реакційну суміш розбавляли простим ефіром і гасили 1н водним розчином NaOH. Органічний екстракт відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 4:1 (об/об) Hex:EtOAc→1:4 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла.

Амін 34

20 N-[[1-(2-метоксіетил)-1Н-індол-3-іл]метил]циклопропанамін

Стадія 1: 1-(2-метоксіетил)-1Н-індол-3-карбальдегід

Індол-3-карбальдегід (1 екв.) розчиняли в ДМФА (0,46 М). Додавали гідрид натрію (1,3 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали йодид калію (1 екв.) і 1-бром-2-метоксіетан (2 екв.) і реакційний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш послідовно гасили насиченим сольовим розчином і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄. Фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі давала жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла.

Стадія 2: Амін 34

1-(2-Метоксіетил)-1Н-індол-3-карбальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) розчиняли в CH₂Cl₂ (0,15 М). Потім додавали сульфат магнію (1 екв.) і мурашину кислоту (0,1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок потім поглинали в MeOH (0,15 М) і порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, обережно гасили 1н водним розчином HCl і потім нейтралізували 1н водним розчином NaOH. Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→7:3 (об/об) EtOAc: MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла.

Амін 35

N-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індол-3-іл]метил] циклопропанамін

Амін 35 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 34, але використовуючи 1-йод-2,2,2-трифторетан як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 36

50 N-[[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-індол-3-іл]метил]-циклопропанамін

Амін 36 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 34, але використовуючи 1-йод-4,4,4-трифторбутан як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 37

N-[(1-бутил-1Н-індол-3-іл)метил]циклопропанамін

55 Амін 37 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 34, але використовуючи 1-йодбутан як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 38

N-[(1-[3-(Етилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл]метил]-циклопропанамін

60 Амін 38 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 34, але використовуючи 1-бром-3-етоксипропан як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 39

N-([1-[3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл]-1H-індол-3-іл]метил)циклопропанамін

Амін 39 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 34, але використовуючи 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(йодметил)пропан як алкілюючий реагент на стадії 1.

5 Амін 40

N-(3-{3-[(Циклопропіламіно)метил]-1H-індол-1-іл}пропіл)-ацетамід

Стадія 1: трет-бутил [3-(3-форміл-1H-індол-1-іл)пропіл]карбамат

Індол-3-карбальдегід (1 екв.) розчиняли в ДМФА (0,15 М). Додавали гідрид натрію (1,3 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали йодид тетрабутиламонію (1 екв.) і трет-бутил 3-бромпропілкарбамат (2 екв.) і реакційний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш послідовно гасили за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 . Фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі давала жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 7:3 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow \text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-рожевої твердої речовини.

Стадія 2: N-[3-(3-форміл-1H-індол-1-іл)пропіл]ацетамід

До перемішуваного розчину трет-бутил [3-(3-форміл-1H-індол-1-іл)пропіл]карбамату з попередньої стадії в дихлорметані (0,09 М) додавали HCl (4н розчин у діоксані, 45 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед тим, як леткі компоненти видаляли у вакуумі. Потім додавали дихлорметан до червоного залишку і леткі компоненти знову видаляли у вакуумі з одержанням червоної смоли. До одержаного таким чином неочищеного аміну потім додавали дихлорметан (0,09 М) і триетиламін (2,2 екв.). Коли реакційний розчин ставав гомогенним, додавали ацетилхлорид (1,05 екв.) і одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі ще протягом 2 годин. Реакційну суміш наприкінці гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували фільтрат у вакуумі, що давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: Амін 40

30 N-[3-(3-форміл-1H-індол-1-іл)пропіл]ацетамід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,1 М). Потім додавали сульфат магнію (2 екв.) і мурашину кислоту (0,2 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок потім поглинали в MeOH (0,1 М) і порціями додавали борогідрид натрію (1 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, обережно гасили 1н водним розчином HCl і потім нейтралізували 1н водним розчином NaOH . Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:9 (об/об) $\text{MeOH}:\text{EtOAc} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Амін 41

N-(3-{3-[(Циклопропіламіно)метил]-1H-індол-1-іл}пропіл)-пропанамід

45 Амін 41 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 40, але використовуючи пропіонілхлорид як алкілюючий реагент на стадії 2.

Амін 42

N-(2-{3-[(Циклопропіламіно)метил]-1H-індол-1-іл}етил)-ацетамід

50 Амін 42 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 40, але використовуючи трет-бутил 2-брометилкарбамат як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 43

N-(2-{3-[(Циклопропіламіно)метил]-1H-індол-1-іл}етил)пропанамід

55 Амін 42 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 40, але використовуючи трет-бутил 2-брометилкарбамат як алкілюючий реагент на стадії 1 і пропіонілхлорид як алкілюючий реагент на стадії 2.

Амін 44

N-{[1-(2-пропен-1-іл)-1H-індол-3-іл]метил}циклопропанамін Стадія 1: 1-аліл-1H-індол-3-карбальдегід

60 Індол-3-карбальдегід (1 екв.) розчиняли в ДМФА (0,46 М). Додавали гідрид натрію (2,5 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім

додавали алілбромід (1 екв.) і реакційний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш послідовно гасили за допомогою насиченого сольового розчину й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄. Фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі давала жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 4:1 (об/об) Нех:EtOAc→3:7 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла.

Стадія 2: Амін 44

1-аліл-1H-індол-3-карбальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) розчиняли в MeOH (0,05 M). Потім додавали ціаноборогідрид натрію (2 екв.) і оцтову кислоту (4 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти послідовно видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, обережно гасили 1n водним розчином NaOH. Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→4:1 (об/об) EtOAc:MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Амін 45

N-{{1-(Фенілметил)-1H-індол-3-іл}метил}циклопропанамін

Амін 45 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи бензилбромід як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 46

N-{{1-(2-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 46 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи тетрабутиламоній йодид (1 екв.) і гідрохлорид 2-піколілхлориду (1,5 екв.) як алкілювальну суміш на стадії 1.

Амін 47

N-{{1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 47 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи тетрабутиламоніййодид (1 екв.) і гідрохлорид 3-піколілхлориду (1,5 екв.) як алкілювальну суміш на стадії 1.

Амін 48

N-{{1-(4-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 48 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи гідробромід 4-піколілброміду (1 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 49

N-{{1-[(4-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 49 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-4-фторбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 50

N-{{1-[(4-хлорфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 50 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-4-хлорбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 51

N-{{1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 51 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-3-фторбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 52

N-{{1-[(3-хлорфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 52 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-3-хлорбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 53

3-{{3-[(Циклопропіламіно)метил]-1H-індол-1-іл}метил}-бензонітрил

Амін 53 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-3-ціанобензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 54

N-{{1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-циклопропанамін

Амін 54 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-3-метилбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 1.

Амін 55

N-([5-фтор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл]метил)-циклопропанамін

Амін 55 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи тетрабутиламоніййодид (1 екв.) і 1-бром-3-метоксипропан (2,1 екв.) як алкілувальну суміш і 5-фтор-1H-індол-3-карбальдегід (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1.

Амін 56

N-[6-бром-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-циклопропанамін

Стадія 1: 6-бром-1H-індол-3-карбальдегід

До розчину 6-бром-1H-індолу (1 екв.) у ДМФА (0,47 М) при 0 °C додавали оксихлорид фосфору (1,2 екв.). Одержаний розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержаний розчин знову охолоджували до 0 °C і потім обережно додавали NaOH (2 М водний розчин, 2,8 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі ще протягом 2 годин неочищену реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄. Фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі давала жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, Hex→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 2: 1-бензил-6-бром-1H-індол-3-карбальдегід

6-бром-1H-індол-3-карбальдегід (1 екв.) з попередньої стадії розчиняли в ДМФА (0,19 М). Додавали гідрид натрію (1,5 екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали бензилбромід (1 екв.) і реакційний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш послідовно гасили водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄. Фільтрація і концентрування фільтрату у вакуумі давала жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 4:1 (об/об) Hex:EtOAc→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: Амін 56

1-бензил-6-бром-1H-індол-3-карбальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) розчиняли в MeOH (0,05 М). Потім додавали ціаноборогідрид натрію (2 екв.) і оцтову кислоту (4 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти послідовно видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, обережно гасили 1N водним розчином NaOH. Водне промивання відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→2:3 (об/об) EtOAc:MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Амін 57

N-([1-([3-фторфеніл]метил]-6-(метилокси)-1H-індол-3-іл]метил}циклопропанамін

Амін 57 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 44, але використовуючи 1-(бромметил)-3-фторбензол (1,5 екв.) як алкілуючий реагент на стадії 2 і 6-метоксі-1H-індол-3-карбальдегід (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1.

Амін 58

N-[4-метил-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-циклопропанамін

Амін 58 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-метил-1H-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і бензилбромід (1 екв.) як алкілуючий реагент на стадії 2.

Амін 59

3-[(Циклопропіламіно)метил]-1-(фенілметил)-1H-індол-4-карбонітрил

Амін 59 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 1H-індол-4-карбонітрил (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і бензилбромід (1 екв.) як алкілуючий реагент на стадії 2.

Амін 60

N-[4-фтор-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-циклопропанамін

Амін 60 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-фтор-1H-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і бензилбромід (1,5 екв.) як алкілуючий реагент на стадії 2.

Амін 61

N-([4-фтор-1-[3-фторфеніл]метил]-1H-індол-3-іл]метил)-циклопропанамін

Амін 61 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-фтор-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і 1-(бромметил)-3-фторбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 2.

Амін 62

5 N-({4-фтор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 62 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-фтор-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1. Крім того, використовували 1-бром-3-метоксипропан (2 екв.) і йодид тетрабутиламонію (1 екв.) як алкілювальну суміш на стадії 2.

10 Амін 63

N-({4-хлор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 63 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-хлор-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1. Крім того, використовували 1-бром-3-метоксипропан (2 екв.) і йодид тетрабутиламонію (1 екв.) як алкілювальну суміш на стадії 2.

15 Амін 64

N-({4-хлор-1-(фенілметил)-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 64 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-хлор-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і бензилбромід (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 2.

20 Амін 65

N-({4-бром-1-(фенілметил)-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 65 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-бром-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і бензилбромід (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 2.

25 Амін 66

N-({4-бром-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 66 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-бром-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1 і 1-(бромметил)-3-фторбензол (1,5 екв.) як алкілюючий реагент на стадії 2.

30 Амін 67

N-({4-бром-1-[3-(метилокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл}метил)-циклопропанамін

Амін 67 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-бром-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1. Крім того, використовували 1-бром-3-метоксипропан (2 екв.) і йодид тетрабутиламонію (1 екв.) як алкілювальну суміш на стадії 2.

35 Амін 68

N-[(4-фтор-1Н-індол-3-іл)метил]циклопропанамін

Амін 68 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 56, але використовуючи 4-фтор-1Н-індол (1 екв.) як вихідний індол на стадії 1. Крім того, не було необхідності в стадії 2.

40 Амін 69

1-{3-[(Циклопропіламіно)метил]-5-[3-(метилокси)пропіл]-феніл}етанон

Амін 69 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 A1.

45 Амін 70

5-[(Циклопропіламіно)метил]-1,3-біс[3-(метилокси)пропіл]-2,4(1Н,3Н)-піримідиндіон

Стадія 1: 1,3-біс(3-метоксипропіл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбальдегід

До розчину 5-формілурацилу (1 екв.) у ДМФА (0,35 М) при 0 °С послідовно додавали 1-бром-3-метоксипропан (2,2 екв.) і DBU (2,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі. Одержану таким чином суміш неочищених продуктів безпосередньо піддавали очищенню за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

50 Стадія 2: Амін 70

До розчину 1,3-біс(3-метоксипропіл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбальдегіду (1 екв.) з попередньої стадії в дихлорметані (0,1 М) додавали сульфат магнію (1 екв.) і циклопропіламін (2 екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали дихлорметаном перед тим, як об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий

60

спосіб неочищений імін поглинали в метанол (0,1 М) і потім порціями додавали борогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім її гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 85:15$ (об/об) $\text{CH}_2\text{Cl}_2:2 \text{ M NH}_3$ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Амін 71

10 N-[5-(3-метоксипропіл)-2,3-диметилбензил]циклопропанамін Стадія 1: 5-бром-2,3-диметилбензойна кислота

До перемішуваного розчину 2,3-диметилбензойної кислоти (1 екв.) в оцтовій кислоті (0,2 М) послідовно додавали азотну кислоту (12 екв.), воду (25 екв.) і бром (1,1 екв.). Наприкінці по краплях додавали нітрат срібла (1 М водний розчин, 1,3 екв.) протягом 30 хвилин. Після ще однієї години перемішування при кімнатній температурі неочищену реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Розтирання в порошок одержаного таким чином неочищеного продукту в гексані давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

20 Стадія 2: 5-бром-N-циклопропіл-2,3-диметилбензамід

У перемішуваний розчин 5-бром-2,3-диметилбензойної кислоти (1 екв.) у ДМФА (0,2 М) з попередньої стадії додавали HATU (1,3 екв.), циклопропіламін (1,2 екв.) і основу Хуніга (3 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою насиченого водного розчину хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 7:3 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

30 Стадія 3: N-циклопропіл-5-[(1E)-метокси-1-пропен-1-іл]-2,3-диметилбензамід

5-бром-N-циклопропіл-2,3-диметилбензамід (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолан (1,5 екв.) поєднували в суміші 5:1 (об/об) ДМФА:n-PrOH (0,1 М). До цього розчину потім додавали бромід транс-біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,05 екв.) і із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (3 екв.) і одержану біфазну суспензію нагрівали при 100 °C протягом 18 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex: EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-2,3-диметилбензамід

N-циклопропіл-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-2,3-диметилбензамід (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,05 екв.) суспендували в EtOAc (0,2 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суспензію потім фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Амін 71

50 При кип'ятінні зі зворотним холодильником до розчину N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-2,3-диметилбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,1 М) із приєднаним апаратом для молекулярної перегонки додавали по краплях боргідрид-диметилсульфідний комплекс (6 екв.). Розчин концентрували до 0,3 М протягом 30 хвилин і додавали HCl (2н водний розчин, 6,5 екв.). Суміш перемішували при 80°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підлюговували за допомогою 2н водного розчину NaOH і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex: EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

60 Амін 72

N-[2-хлор-5-(2-метоксіетокси)бензил]циклопропанамін

Стадія 1: 1-хлор-4-(2-метоксіетокси)-2-метилбензол

До перемішаного розчину 4-хлор-3-метилфенолу (1 екв.) у ДМФА (0,7 М) додавали K_2CO_3 (1,2 екв.). Суміш перемішували при 50°C протягом 5 хвилин, потім додавали 1-бром-2-метоксіетан (1,5 екв.). Після 2 годин при 70°C, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розбавляли водою і простим ефіром. Органічну фазу відділяли і послідовно промивали 2н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла.

Стадія 2: 2-(Бромметил)-1-хлор-4-(2-метоксіетокси)бензол

Суміш 1-хлор-4-(2-метоксіетокси)-2-метилбензолу (1 екв.) з попередньої стадії, NBS (1,1 екв.) і бензоїлпероксиду (0,05 екв.) у CCl_4 (0,2 М) піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок суспендували в гексані. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням і промивали додатково гексаном. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 2-хлор-5-(2-метоксіетокси)бензальдегід

2-(Бромметил)-1-хлор-4-(2-метоксіетокси)бензол (1 екв.) з попередньої стадії і NMO (3 екв.) перемішували в діоксані (0,3 М) при 90°C протягом 6 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 4: Амін 72

2-хлор-5-(2-метоксіетокси)бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,2 М). До цього розчину потім додавали $MgSO_4$ (1,5 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в 2:1 (об/об) суміш ТГФ:MeOH (0,2 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex: EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтуватого масла.

Амін 73

N-(2-нафтилметил)циклопропанамін

Амін 73 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 2-нафталальдегід як вихідну речовину.

Амін 74

N-({3-[(Трифторметил)тіо]феніл}метил)циклопропанамін

Амін 74 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 17, але використовуючи 3-[(трифторметил)тіо]бензальдегід як вихідну речовину.

Амін 75

N-{[5-[3-(Метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)феніл]метил}-циклопропанамін

Стадія 1: Метил 5-бром-2-(метилтіо)бензоат

До ДМФА (0,2 М) суспензії карбонату цезію (3 екв.) і 5-бром-2-меркаптобензойної кислоти (1 екв.) додавали йодометан (5 екв.). Одержану суспензію потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли, потім додавали EtOAc і насичений водний розчин NH_4Cl . Органічну фазу відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі до блідо-жовтого масла. Це масло поглинали знову в ДМФА (0,2 М) і послідовно додавали гідрид натрію (3 екв.) і йодометан (5 екв.). Реакційна посудина потім герметично закривали і нагрівали до 70°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали EtOAc і насичений водний розчин NH_4Cl до неочищеної реакційної суміші. Органічну фазу відділяли, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі до коричневого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex →3:2 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Метил 5-[3-(метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензоат

До ТГФ (0,29 М) розчину 9-BBN (2 екв.) додавали алілметиловий ефір (2,1 екв.) по краплях і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі доти, коли виділення газу більше не спостерігалось. Реакційну суміш потім нагрівали до 50°C протягом 1 години. До цього розчину

5 послідовно додавали ДМФА (0,34 М) розчин метил 5-бром-2-(метилтіо)бензоату (1 екв.) з попередньої стадії, фосфату калію (2,5 екв.) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дипаладій(II).дихлорметан (0,1 екв.). Одержану червону суспензію нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли простим ефіром і водою. Органічний шар відділяли і промивали додатково водою і насиченим

10 сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc→7:3 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 5-[3-(Метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензиловий спирт

Метил 5-[3-(метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензоат (1 екв.) з попередньої стадії поглинали в ТГФ (0,1 М) і потім додавали літійалюмінійгідрид (1 екв.). Одержану таким чином реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти

20 додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: 5-[3-(Метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензальдегід

До дихлорметанового розчину 5-[3-(метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензилового спирту (1 екв.) з попередньої стадії додавали бікарбонат натрію (5 екв.) і DMP (1,1 екв.). Одержану реакційну суспензію перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину $NaHSO_3$ і потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином

25 NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: Амін 75

5-[3-(Метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали $MgSO_4$ (2 екв.) і мурашину кислоту (0,1 екв.), потім одержану суспензію залишали перемішуватися при

35 кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,1 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl, нейтралізували 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 3:2 (об/об) Hex:EtOAc→1:4 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного

40 масла.

Амін 76

N-[3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензил]-циклопропанамін

Стадія 1: 3,5-дибром-N-циклопропіл-4-метилбензамід

До перемішуваного розчину 3,5-дибром-4-метилбензойної кислоти (1 екв.) у ДМФА (0,4 М) додавали НАТУ (1,3 екв.), циклопропіламін (1,1 екв.) і основу Хуніга (3 екв.). Одержану жовту суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Розтирання в порошок одержаного таким

50 чином неочищеного продукту в суміші простого ефіру і гексану давало вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Стадія 2: 3-бром-N-циклопропіл-5-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-4-метилбензамід

До розчину 3,5-дибром-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (1,1 екв.) у ДМФА (0,1 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,05 екв.). Із посудини декілька

60 разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин

Na_2CO_3 (3 екв.) і одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-оранжевого масла.

Стадія 3: 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензамід

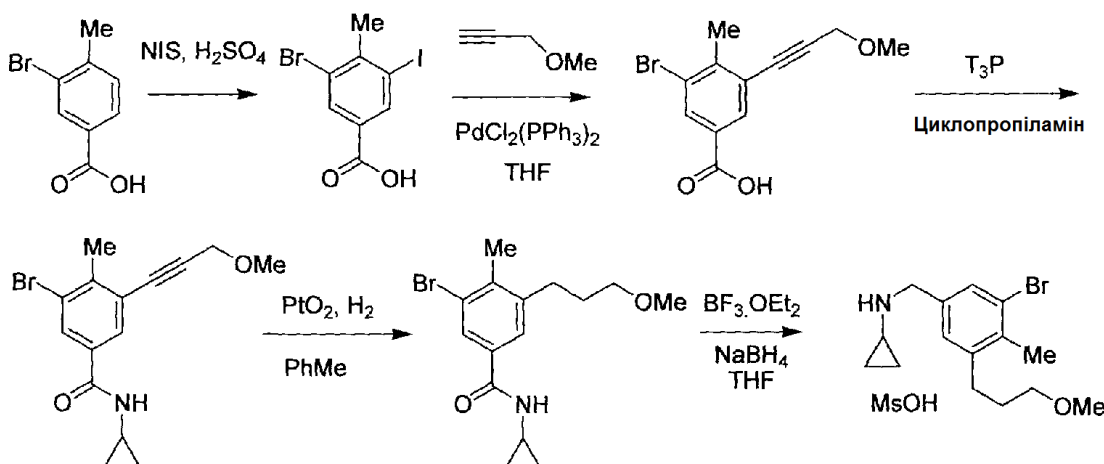
До розчину 3-бром-N-циклопропіл-5-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-4-метилбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в киплячому толуолі (0,1 М) порціями додавали бензолсульфонілгідразид (6 екв.) протягом 2 годин. Після нагрівання при кип'ятінні зі зворотним холодильником ще протягом однієї години, одержану чорну реакційну суспензію охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Hex:EtOAc \rightarrow EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 4: Амін 76

До перемішаного розчину 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,2 М) додавали послідовно борогідрид натрію (4 екв.) і BF_3 -ТГФ комплекс (4,5 екв.). Одержаний у такий спосіб реакційний розчин нагрівали при 40°C протягом 5 годин, охолоджували до 0°C і потім повільно виливали в 6 н водний розчин HCl (4,5 екв.). Одержану суміш знову нагрівали при 50°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підлговували 10 н водним розчином NaOH і наприкінці екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 76 мезилат

N-[3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензил]-циклопропанамінмезилат



Стадія 1: 3-бром-5-йод-4-метил-бензойної кислоти

До перемішаного розчину 3-бром-4-метилбензойної кислоти в 96% сірчаній кислоті ($\sim 0,58$ М реакційна концентрація) додавали N-йодсукцинімід (1,1 екв.) протягом 1 години, підтримуючи температуру в межах від 10 до 30°C . Реакційну суміш витримували протягом 10 хвилин, потім гасили у воді. Суспензію фільтрували і промивали водою, розчин бісульфіту натрію і потім наприкінці водою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 13,4 (шир.с, 1H); 8,30 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 2,64 (с, 3H). HRMS (ES, M-H) Розраховано 338,8518. Знайдено 338,8516.

Стадія 2: 3-бром-5-(3-метокси-проп-1-ініл)-4-метил-бензойної кислоти

До розчину 3-бром-5-йод-4-метил-бензойної кислоти, що перемішується, у ТГФ (0,98 М) додавали триетиламін (7,5 екв.) і йодид міді (0,01 екв.) з наступним додаванням $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,005 екв.). Потім додавали пропаргілметиловий ефір (1,5 екв.) і суміш нагрівали до $\sim 65^\circ\text{C}$ протягом ~ 24 годин. Суміш охолоджували до 20°C і потім розбавляли MTBE і водою. Шари розділяли й органічний шар промивали додатково водою. Об'єднані водні шари змішували з додатковою кількістю MTBE і 5 н HCl . Органічний шар промивали за допомогою 1М HCl , два

рази 3% мас./об розчин бісульфіту натрію і наприкінці водою. Одержаний розчин концентрували до ~0,38 М і використовували на наступній стадії у вигляді розчину в ТГФ.

¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆): δ 8,13 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 4,40 (с, 2H); 3,41 (с, 3H); 2,59 (с, 3H). HRMS (ES, M-H) Розраховано 280,9813. Знайдено 280,9820.

5 Стадія 3: 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метокси-проп-1-ініл)-4-метил-бензамід

До 3-бром-5-(3-метокси-проп-1-ініл)-4-метилбензойної кислоти (0,38 М розчин у ТГФ) додавали N,N-діізопропілетиламін (1,8 екв.) і циклопропіламін (1,35 екв.), підтримуючи внутрішню температуру нижче 25°C. Суміш охолоджували до 5°C і додавали ангідрид 2-пропанфосфорної кислоти (50% мас. у EtOAc, 1,5 екв.), підтримуючи внутрішню температуру нижче 25°C. Реакційну суміш витримували протягом 1 години при ~20°C потім охолоджували до 2°C і додавали 10% мас. водний розчин NH₄Cl, підтримуючи внутрішню температуру <30°C. Додавали ізопропілацетат і шарам давали осадитися. Нижній водний шар видаляли. Органічні шари потім промивали за допомогою 1М розчину HCl, потім 10% розчину NaHCO₃ і наприкінці 10% розчину NaCl. Органічний шар концентрували до ~1 М з наступним додаванням толуолу. Цю партію потім знову концентрували до ~2 М і одержану суспензію витримували протягом 18 годин. Потім додавали гептан і тверді частинки фільтрували, промивали сумішшю 1:1 толуол/гептан і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

20 ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆): δ 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,95-2,89 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 0,76-0,67 (м, 2H), 0,68-0,60 (м, 2H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 322,0443. Знайдено 322,0457.

Стадія 4: 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензамід

25 До перемішаного розчину 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метоксипроп-1-ініл)-4-метилбензаміду й оксиду платини (0,04 екв.) у толуолі (~0,12 М) додавали триетиламін (0,2 екв.). Одержаний розчин гідрували при 1,8 бар (надп.) протягом 3 годин і потім фільтрували для видалення каталізатора. Розчин концентрували до ~4 обсягу і потім додавали гептан (8 об'ємів). Одержану суспензію фільтрували з одержанням продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆): δ 7,87 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 3,35 (т, J=6,12 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,75 (т, J=7,91 Гц, 2H); 2,39 (с, 3H), 1,80-1,72 (м, 2H), 0,75-0,67 (м, 2H), 0,61-0,56 (м, 2H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 326,0767. Знайдено 326,0756.

Стадія 5: Амін 76

35 До перемішаного розчину борогідриду натрію (2,0 екв.) у ТГФ (8 об'ємів) додавали комплекс трифторид бору (ТГФ (2,5 екв.), підтримуючи температуру <30°C. Потім додавали розчин 3-бром-N-циклопропіл-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензаміду в ТГФ (3 об'єми) і розчин витримували при 35°C протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання до 5М розчину хлористоводневої кислоти і потім суміш нагрівали до 50°C і витримували протягом 90 хвилин. Після охолодження до 20°C, додавали гептан (3 об'єми) і метил трет-бутиловий ефір (3 об'єми). Шари осаджували і нижній шар відділяли. Верхній органічний шар промивали 5 М розчином HCl, і нижній водний шар поєднували з першим водним шаром. Об'єднані водні шари охолоджували до 5°C і потім додавали 48% розчин NaOH для доведення рН до 14. Додавали метил трет-бутиловий ефір (6,8 об'ємів) і шари розділяли. Водний шар зворотно екстрагували за допомогою MTBE. Об'єднані органічні шари концентрували до ~4 обсягу і потім додавали ТГФ (3 об'єми). Розчин нагрівали до 40°C і додавали метансульфонову кислоту (0,95 екв.). Одержану суспензію охолоджували до температури навколишнього середовища і потім фільтрували і тверді частинки промивали за допомогою MTBE з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

50 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,35 (м, J=6,23 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,77-1,69 (м, 2H), 0,82-0,77 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 312,0963. Знайдено 312,0978.

Амін 77 N-({3,5-біс[3-(метилокси)пропіл]феніл}-метил)циклопропанамін

Стадія 1: N-[(3,5-дибромфеніл)метил]циклопропанамін

55 3,5-дибромбензальдегід (1 екв.), циклопропіламін (2 екв.) і сульфат магнію (1 екв.) перемішували в дихлорметані (0,1 М) протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і промивали додатково дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного іміну, що потім відразу ж знову поглинали в MeOH (0,1 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl, нейтралізували 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим

розчином, сушили над MgSO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 2: трет-бутил циклопропіл(3,4-дибромбензил)карбамат

5 N-[(3,5-дибромфеніл)метил]циклопропанамін (1 екв.) з попередньої стадії і ди-трет-бутилдикарбонат (1 екв.) поглинали в дихлорметан (0,12 М). До цього розчину потім додавали основу Хуніга (1,3 екв.) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержаний залишок поглинали в 1:1 (об/об) суміш гексану і простого ефіру. Цю суспензію послідовно промивали 10% водним розчином HCl , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 3: трет-бутил {3,5-біс[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]бензил}циклопропілкарбамат

15 До розчину трет-бутил циклопропіл(3,4-дибромбензил)карбамату (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (2,2 екв.) у ДМФА (0,14 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,1 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (6 екв.) і одержану суміш нагрівали при 90°C протягом 6 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 10% водним розчином HCl , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

25 Стадія 4: трет-бутил [3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]циклопропілкарбамат

тер-бутил {3,5-біс[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]бензил}циклопропілкарбамат (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,05 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суспензію потім гасили дихлорметаном і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 5: Амін 77

35 До розчину трет-бутил [3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,1 М) додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 4:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow \text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 78

N-[3-(3-метоксипропіл)-5-метилбензил]циклопропанамін

Стадія 1: трет-бутил (3-бром-5-формілбензил)-циклопропілкарбамат

45 До толуольного (0,1 М) розчину н-бутиллітію (2,5 М у гексані, 1,2 екв.) додавали при -10°C н-бутилмагнійбромід (2,0 М у ТГФ, 0,4 екв.). Одержану суспензію перемішували при -10°C протягом 20 хвилин, потім додавали трет-бутилциклопропіл(3,4-дибромбензил)карбамат (1 екв., Амін 77, Стадія 2). Одержану жовто-червону суспензію перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім додавали нерозбавлений ДМФА (30 екв.) по краплях при -78°C . Реакційну суміш залишали нагріватися поступово до кімнатної температури протягом 3 годин. Одержану чорну суспензію гасили 10% водним розчином HCl і потім екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді золотисто-жовтого масла.

55 Стадія 2: трет-бутил циклопропіл{3-форміл-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]бензил}карбамат

60 До розчину трет-бутил (3-бром-5-формілбензил)циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (1 екв.) у ДМФА (0,2 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,05 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (3 екв.) і одержану суміш нагрівали при 90°C протягом 6

годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO₂, Нех→3:7 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 3: трет-бутил циклопропіл[3-(3-метоксипропіл)-5-метилбензил]карбамат

тер-бутил циклопропіл[3-форміл-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]бензил]карбамат (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,1 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою Н₂. В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суспензію потім гасили дихлорметаном і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 5: Амін 78

До трет-бутил циклопропіл[3-(3-метоксипропіл)-5-метилбензил]карбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH₂Cl₂ (0,1 М) додавали HCl (4,0 М у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 79

N-[2-бром-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]циклопропанамін

Стадія 1: 3,5-дибром-N-циклопропілбензамід

До перемішуваного розчину 3,5-дибромбензойної кислоти (1 екв.) у ДМФА (0,15 М) додавали НАТУ (1,3 екв.), циклопропіламін (1,1 екв.) і основу Хуніга (3 екв.). Одержану жовту суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Розтирання в порошок одержаного таким чином неочищеного продукту в суміші простого ефіру і гексану давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: N-циклопропіл-3,5-біс [(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензамід

До розчину 3,5-дибром-N-циклопропілбензаміду (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (2,3 екв.) у ДМФА (0,13 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,1 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na₂CO₃ (6 екв.) і одержану суміш нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, 10% водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді чорного масла.

Стадія 3: N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензамід

Розчин у EtOAc (0,15 М) N-циклопропіл-3,5-біс[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензаміду (1 екв.) з попередньої стадії елюювали через апарат для гідрогенізації H-Cube, забезпечений картриджем з 10% палладієм на вуглі, при швидкості 1 мл/хв із використанням EtOAc як елюенту. Гідрування здійснювали з використанням повної атмосфери водню при кімнатній температурі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: 2-бром-N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)-бензамід

До ТГФ (0,1 М) розчину N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензаміду (1 екв.) з попередньої стадії і свіжоперегнаного TMEDA (1 екв.) додавали при -78°C трет-бутиллітій (1,7 М у пентані, 1 екв.) по краплях протягом 10 хвилин. Одержану реакційну суміш потім повільно нагрівали до 0°C протягом 1 години і перемішували при 0°C протягом 1 години. Одержаний оранжевий реакційний розчин знову охолоджували до -78°C, додавали нерозбавлений 1,2-дибромтетрафторетан по краплях протягом 10 хвилин. Охолоджуючу баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні

екстракти додатково промивали 10% водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

5 Стадія 5: Амін 79

До перемішаного розчину 2-бром-N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,16 М) додавали послідовно борогідрид натрію (4 екв.) і комплекс BF_3 -ТГФ (4,5 екв.). Одержаний у такий спосіб реакційний розчин нагрівали при 40°C протягом 5 годин, охолоджували до 0°C і потім повільно виливали в 6 н водний розчин HCl (4,5 екв.). Одержану суміш знову нагрівали при 50°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підлугували за допомогою 10 н водного розчину NaOH і наприкінці екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 4:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 80

N-[2-хлор-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]циклопропанамін

Стадія 1: 2-хлор-N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензамід

20 До ДМФА (0,13 М) розчину 2-бром-N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензаміду (1 екв., Амін 79, Стадія 4) додавали хлорид міді(І) (2 екв.). Суспензію герметично закривали і нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім гасили 10% водним розчином HCl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 4:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 2: Амін 80

30 До перемішаного розчину 2-хлор-N-циклопропіл-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензаміду (1 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,06 М) додавали послідовно борогідрид натрію (4,2 екв.) і комплекс BF_3 -ТГФ (4,5 екв.). Одержаний у такий спосіб реакційний розчин нагрівали при 40°C протягом 5 годин, охолоджували до 0°C і потім повільно виливали в 6 н водний розчин HCl (4,5 екв.). Одержану суміш знову нагрівали при 50°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підлугували за допомогою 10н водного розчину NaOH і наприкінці екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 4:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

40 Амін 81

N-[2-метокси-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-циклопропанамін

Стадія 1: 2-метокси-3,5-біс[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензальдегід

45 До розчину 3,5-дибром-2-метоксибензальдегіду (1 екв.) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (2,2 екв.) у ДМФА (0,1 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(ІІ) бромід (0,1 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (6,5 екв.) і одержану суміш нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, 10% водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді коричневого масла.

Стадія 2: 2-метокси-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензальдегід

55 2-метокси-3,5-біс[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,1 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суспензію потім гасили дихлорметаном і фільтрували через шар целіту. Концентрування фільтрату у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтого масла. Подальше очищення за

допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: Амін 81

2-метокси-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1,2 екв.) і одержану суспензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,1 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (2 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш гасили 1н водним розчином HCl , нейтралізували 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

Амін 82

$\text{N}-[3-(3\text{-метоксипропіл})-5-(\text{трифторметил})\text{бензил}]\text{-циклопропанамін}$

Стадія 1: 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегід

До перемішаного розчину n -бутиллітію (2,5 М у гексані, 0,8 екв.) у толуолі (0,2 М) при -15°C додавали по краплях n -бутилмагнійхлорид (2,0 М у ТГФ, 0,4 екв.). Через 20 хвилин додавали розчин 1,3-дибром-5-(трифторметил)бензолу (1 екв.) у толуолі протягом 10 хвилин. Одержану таким чином реакційну суміш перемішували при -15°C протягом 2 годин, потім додавали ДМФА (3 екв.). Реакційної суміші давали нагрітися до 0°C . Через 45 хвилин додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: 3-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-5-(трифторметил)бензальдегід

До розчину 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегіду (1 екв.) з попередньої стадії і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (1,5 екв.) у ДМФА (0,2 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,05 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (3 екв.) і одержану суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow \text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: $\text{N}-[3-[(1E)-3\text{-метоксипроп-1-ен-1-іл}]\text{-5-(трифторметил)бензил}]\text{циклопропанамін}$

3-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-5-(трифторметил)-бензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,2 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1,5 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в 2:1 (об/об) суміш ТГФ: MeOH (0,2 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc} \rightarrow \text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 5: Амін 82

$\text{N}-[3-[(1E)-3\text{-метоксипроп-1-ен-1-іл}]\text{-5-(трифторметил)бензил}]\text{циклопропанамін}$ (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,03 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:9$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 83

3-[(Циклопропіламіно)метил]-5-(3-метоксипропіл)фенол

Амін 83 одержували відповідно до процедури, описаної в опублікованій патентній заявці WO 2007/009250 Al.

Амін 84

5 N-(3-бром-5-йодбензил)циклопропанамін

Стадія 1: (3-Бром-5-йодфеніл)метанол

До розчину 3-бром-5-йодбензойної кислоти (1,0 екв.) у ТГФ (0,2 М) при кімнатній температурі додавали боргідрид-метилсульфідний комплекс (1,5 екв.). Після 3 днів перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш обережно гасили 2н водним розчином HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: 3-Бром-5-йодбензальдегід

15 Суміш (3-бром-5-йодфеніл)метанолу з попередньої стадії (1,0 екв.) і періодинану Dess-Martin (1,18 екв.) перемішували при кімнатній температурі в дихлорметані (0,1 М) протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром, фільтрували через шар SiO_2 і діоксид кремнію промивали 3:1 (об/об) суміш гексан:EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі і знову пропускали через шар SiO_2 , елюючи 3:1 (об/об) суміш гексан:EtOAc, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

20 Стадія 3: Амін 84

3-Бром-5-йодбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали $MgSO_4$ (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,5 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні за допомогою 2н водного розчину HCl протягом 25 хвилин, підлогуєували за допомогою 1н водного розчину NaOH і концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували простим ефіром з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла.

Амін 85

N-циклопропіл-6-(3-метоксипропіл)індан-1-амін

Стадія 1: 6-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]індан-1-он

35 До розчину 6-броміндан-1-ону (1 екв.) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (1,3 екв.) у ДМФА (0,1 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,05 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na_2CO_3 (3 екв.) і одержану суміш перемішували при 100°C протягом 1 години. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex→1:1 (об/об) Hex: EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини.

45 Стадія 2: N-циклопропіл-6-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]індан-1-амін

До розчину 6-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]індан-1-ону (1 екв.) з попередньої стадії в MeOH (2 М) додавали циклопропіламін (2 екв.) і ізопропоксид титану(IV) (1,3 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім додавали борогідрид натрію (1 екв.) при 0°C. Через 30 хвилин додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex→1:9 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3: Амін 85

55 N-циклопропіл-6-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]індан-1-амін (1 екв.) з попередньої стадії і 10% мас./мас. паладій на куті (0,1 екв.) суспендували в EtOAc (0,2 М). Із посудини потім відкачували газ і продували за допомогою H_2 . В атмосфері водню (балон) реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаного в заголовку сполуки.

Амін 86

N-циклопропіл-7-(3-метоксипропіл)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-амін

Амін 86 одержували відповідно до процедури, описаної в прикладі одержання Аміну 85, але використовуючи 7-бром-3,4-дигідронафталін-1(2H)-он як вихідну речовину.

5 Амін 87

3-{3-бром-5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}-1-пропанол

До розчину Аміну 76 (1 екв.) у хлорформі (0,1 М) додавали йодтриметилсилан (6 екв.). Одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили метанолом, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім розподіляли між простим ефіром і 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли, обережно доводили до pH ~8 за допомогою 1н водного розчину NaOH і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані EtOAc екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO₂, 97:3 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH → 94:6 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Амін 88

N-[3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензил]циклопропанамін

Стадія 1: Метил 3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензоат

20 До розчину метил 3,5-дибром-4-метилбензоату (1 екв.) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1E)-3-(метилокси)-1-пропен-1-іл]-1,3,2-діоксаборолану (1,1 екв.) у ДМФА (0,1 М) додавали транс-біс(трифенілфосфін)паладій(II) бромід (0,02 екв.). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали 2 М водний розчин Na₂CO₃ (3 екв.) і одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO₂, 9:1 (об/об) Hex:EtOAc → 1:1 (об/об) Hex: EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

30 Стадія 2: Метил 3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензоат

До дихлорметанового (0,2 М) розчину метил 3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали каталізатор Crabtree (0,01 екв.). Одержаний оранжево-червоний розчин барботували воднем протягом 10 хвилин для активування каталізатора і потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (статичний балон) протягом 3 годин. Наприкінці видалення летких компонентів у вакуумі давало неочищену вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: Метил 3-бром-5-(3-йодпропіл)-4-метилбензоат

40 До розчину метил 3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензоат (1 екв.) з попередньої стадії в хлорформі (0,1 М) додавали йодтриметилсилан (10 екв.). Одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили метанолом, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO₂, Hex → 3:7 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла.

Стадія 4: Етил 3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензоат

50 До етанольного (0,1 М) розчину метил 3-бром-5-(3-йодпропіл)-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали свіжоодержаний етоксид натрію (3 екв.). Одержаний розчин нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір і промивали додатково 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO₂, Hex → 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

55 Стадія 5: 3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензальдегід

60 До дихлорметанового (0,07 М) розчину етил 3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали DIBAL-H (1,5 М розчин у толуолі, 2,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і потім обережно гасили 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром.

Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений спирт поглинали знову в дихлорметан (0,07 М) і потім додавали періодинан Dess-Martin (1,0 екв.) і бікарбонат натрію (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакційну суміш розбавляли простим ефіром і послідовно промивали насиченим водним розчином NaHSO_3 , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 88

3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,5 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні 2н водним розчином HCl протягом 25 хвилин, підлюговували за допомогою 1н водного розчину NaOH і концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували простим ефіром з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 89

N-{3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензил}циклопропанамін

Стадія 1: Метил 3-бром-5-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензоат

До розчину метил 3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензоату (1 екв., Амін 88, Стадія 2) у хлорформі (0,1 М) додавали йодтриметилсилан (3 екв.). Одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили метанолом, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок потім поглинали в простий ефір, послідовно промивали 10% водним розчином HCl , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 3:7$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 2: Метил 3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензоат

До ацетонітрильної (0,6 М) суспензії метил 3-бром-5-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії і сульфату натрію (0,2 екв.) додавали по краплях при 50°C дифтор(фторсульфоніл)оцтову кислоту (1 екв.) протягом 10 хвилин. Після того, як додавання було здійснене, реакційну суспензію нагрівали при 50°C ще протягом 16 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду й екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: 3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензальдегід

До дихлорметанового (0,07 М) розчину метил 3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали DIBAL-H (1,5 М розчин у толуолі, 2,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і потім обережно гасили 10% водним розчином HCl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений спирт поглинали знову в дихлорметан (0,07 М) і потім додавали періодинан Dess-Martin (1,0 екв.) і бікарбонат натрію (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакційну суміш розбавляли простим ефіром і послідовно промивали насиченим водним розчином NaHSO_3 , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 89

3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,5 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні 2н водним розчином HCl протягом 25 хвилин, підлугували за допомогою 1н водного розчину NaOH і концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували простим ефіром з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 90

N-(3-бензил-5-метилбензилциклопропанамін

Стадія 1: 3-бензил-5-метилбензальдегід

До DME розчину (0,1 М) (3-форміл-5-метилфеніл)боронової кислоти (1 екв.) додавали фторид цезію (3 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,1 екв.) і бензилбромід (1,2 екв.). Суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 7:3 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: Амін 90

3-Бензил-5-метилбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,2 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1,5 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в 2:1 (об/об) суміш ТГФ:MeOH (0,2 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (10 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\rightarrow$ 9:1 (об/об) CH_2Cl_2 :EtOH) давало вказану в заголовку сполуку.

Амін 91

N-[3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензил]циклопропанамін

Стадія 1: Метил 3-бром-5-форміл-4-метилбензоат

Дихлорметановий (0,16 М) розчин метил 3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензоату (1 екв., Амін 88, Стадія 1) барботували при -78°C свіжогенерованим озonom до одержання стійкого синього кольору. Реакційну посудину потім ретельно продували азотом, потім додавали трифенілфосфін (1,1 екв.). Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок суспендували в 1:1 (об/об) суміш гексану і простого ефіру. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням через шар силікагелю. Концентрування фільтрату, одержаного таким чином, у вакуумі давало білу тверду речовину. Додаткове очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Метил 3-бром-5-(гідроксиметил)-4-метилбензоат

До метанольного (0,1 М) розчину метил 3-бром-5-форміл-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали борогідрид натрію (4 екв.) порціями. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш послідовно гасили за допомогою холодного 10% водного розчину HCl і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Метил 3-бром-5-(йодметил)-4-метилбензоат

До дихлорметанового (0,05 М) розчину трифенілфосфіну (1,1 екв.) додавали йод (1,1 екв.). Одержану оранжево-жовту суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали імідазол (1,2 екв.) і наприкінці метил 3-бром-5-(гідроксиметил)-4-

метилбензоат (1 екв.) з попередньої стадії. Одержаний блідо-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі ще протягом 30 хвилин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишок розтирали в порошок з 1:1 (об/об) суміш гексану і простого ефіру. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар силікагелю. Концентрування фільтрату у вакуумі

5 призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: Метил 3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензоат

До ТГФ (0,1 М) суспензії CuCN (2 екв.) додавали при -78°C 3-фторфенілмагнійбромід (0,5 М розчин у ТГФ, 4 екв.) протягом 5 хвилин. Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин і потім при 0°C ще протягом 20 хвилин. Одержану жовту суспензію знову охолоджували до -78°C , потім додавали метил 3-бром-5-(йодметил)-4-метилбензоат (1 екв.) з попередньої

10 стадії. Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин, при 0°C ще протягом 20 хвилин і наприкінці при кімнатній температурі протягом 16 годин. Неочищену реакційну суміш гасили за допомогою 3:1 (об/об) суміш насичений водний розчин NH_4Cl :концентрований NH_4OH і потім екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Додаткове очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: 3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензальдегід

До дихлорметанового (0,1 М) розчину метил 3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензоату (1 екв.) з попередньої стадії додавали DIBAL-H (1,5 М розчин у толуолі, 2,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і потім обережно гасили 10% водним розчином HCl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб

25 неочищений спирт поглинали знову в дихлорметан (0,1 М) і потім додавали періодинан Dess-Martin (1,0 екв.) і бікарбонат натрію (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакційну суміш розбавляли простим ефіром і послідовно промивали насиченим водним розчином NaHSO_3 , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об/об) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Амін 91

3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,1 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні 2н водним розчином HCl протягом 25 хвилин, підлогували за допомогою 1н водного розчину NaOH і концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували простим ефіром з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Амін 92

{3-бром-5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}(3-фторбензил)метанон

Стадія 1: 3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензальдегід

До дихлорметанового (0,1 М) розчину метил 3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензоату (1 екв., Амін 88, Стадія 1) додавали DIBAL-H (1,5 М розчин у толуолі, 2,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і потім обережно гасили 10% водним розчином HCl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений спирт поглинали знову в дихлорметан (0,1М) і потім додавали періодинан Dess-Martin (1,0 екв.) і бікарбонат натрію (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакційну суміш розбавляли простим ефіром і послідовно промивали насиченим водним розчином NaHSO_3 , 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення неочищеного продукту методом флеш-

хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла, що отверджувалося при вистояванні.

Стадія 2: N-{3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензил}циклопропанамін

3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензальдегід (1 екв.) з попередньої стадії і циклопропіламін (2 екв.) поєднували в CH_2Cl_2 (0,1 М). До цього розчину потім додавали MgSO_4 (1 екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Нерозчинені речовини потім видаляли фільтруванням через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний у такий спосіб неочищений імін потім поглинали в MeOH (0,1 М). До цього розчину додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) порціями й одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили при перемішуванні 2н водним розчином HCl протягом 25 хвилин, підлюговували за допомогою 1н водного розчину NaOH і концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували простим ефіром з води, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3: трет-бутил {3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензил}циклопропілкарбамат

N-{3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензил}-циклопропанамін (1 екв.) з попередньої стадії і ди-трет-бутилкарбонат (1,1 екв.) поглинали в дихлорметан (0,11 М). До цього розчину потім додавали основу Хуніга (1,2 екв.) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержаний залишок поглинали в 1:1 (об/об) суміш гексану і простого ефіру. Цю суспензію послідовно промивали 10% водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: трет-бутил (3-бром-5-форміл-4-метилбензил)циклопропілкарбамат

Дихлорметановий (0,08 М) розчин трет-бутил {3-бром-5-[(1E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]-4-метилбензил}-циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії барботували при -78°C свіжогенерованим озоном до одержання стійкого синього кольору. Реакційну посудину потім ретельно продували азотом, потім додавали трифенілфосфін (1 екв.). Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 16 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі й одержаний залишок суспендували в 1:1 (об/об) суміш гексану і простого ефіру. Нерозчинені речовини видаляли фільтруванням через шар силікагелю. Концентрування фільтрату, одержаного таким чином, у вакуумі давало безбарвне масло. Додаткове очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: трет-бутил {3-бром-5-[(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-4-метилбензил}циклопропілкарбамат

До ТГФ (0,13 М) розчину трет-бутил (3-бром-5-форміл-4-метилбензил)циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії додавали при 0°C 3-фторфенілмагнійбромід (0,5 М у ТГФ, 1,1 екв.). Одержаний розчин нагрівали повільно до кімнатної температури протягом 2 годин, потім гасили за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Додаткове очищення неочищеного продукту методом флеш-хроматографії (SiO_2 , Hex \rightarrow 1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: трет-бутил [3-бром-5-(3-фторбензоіл)-4-метилбензил]циклопропілкарбамат

До дихлорметанового (0,1 М) розчину трет-бутил [3-бром-5-[(3-фторфеніл)(гідроксил)метил]-4-метилбензил]-циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії додавали періодинан Dess-Martin (1,0 екв.) і бікарбонат натрію (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш розбавляли простим ефіром і послідовно промивали насиченим водним розчином NaHSO_3 , 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 7: Амін 92

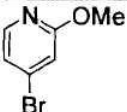
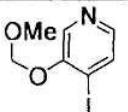

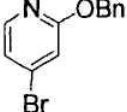
До трет-бутил [3-бром-5-(3-фторбензоіл)-4-метилбензил]циклопропілкарбамату (1 екв.) з попередньої стадії в CH_2Cl_2 (0,1 М) додавали HCl (4,0 М у діоксані, 20 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили 1н водним розчином NaOH і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти потім

промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Аренові структурні блоки, представлені в Таблиці 2, синтезували, як описано нижче.

5

Таблиця 2

Сполука	Структура	Сполука	Структура
Арен 1		Арен 3	
Арен 2		Арен 4	

Арен 1

4-бром-2-(метилокси)піридин

10 Арен 1 одержували відповідно до процедури, описаної Fraley, M. E. et al. Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 3537-3542.

Арен 2

4-бром-2,3-диметил-6-[(фенілметил)окси]піридин

15 4-бром-5,6-диметил-2(І)-піридинон (1 екв.), одержаний відповідно до процедури, описаної McElroy, W. T.; DeShong, P. Organic Letters 2003, 5, 4779-4782, суспендували в бензолі (0,13 М). До цього розчину потім додавали карбонат срібла (0,6 екв.) і бензилбромід (1,2 екв.), потім суспензію нагрівали при 45°C протягом 3 днів у темряві. Реакційну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли бензолом і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення методом колонкової хроматографії (SiO_2 , Нех→10:1 (об/об) Нех:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Арен 3

4-йод-3-[(метилокси)метил]окси]піридин

Стадія 1: 2-[(Метилокси)метил]окси]піридин

25 3-піридинол (1 екв.) поглинали в 2:1 (об/об) суміш ДМФА:ТГФ (0,9 М). До цього розчину потім додавали при -15°C трет-бутоксид калію (1,1 екв.) і одержану суспензію перемішували при -15°C протягом 25 хвилин, потім додавали хлорметилметиловий ефір (1,1 екв.) по краплях протягом 15 хвилин. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і залишали перемішуватися при кімнатній температурі ще протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі й одержаний залишок розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через коротку пробку з SiO_2 і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

35 Стадія 2: Арен 3

До розчину 2-[(метилокси)метил]окси]піридину з попередньої стадії (1 екв.) у простому ефірі (0,16 М) додавали, при -78°C, трет-бутиллітій (1,7 М у пентані, 1,1 екв.) по краплях протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, потім додавали йод (0,5 М у простому ефірі, 1,2 екв.) по краплях протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім залишали перемішуватися при -78°C протягом 1 години, потім реакційну суміш гасили водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали 10% водним розчином NaHSO_3 , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі давало бежевий порошок. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 9:1 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

45 Арен 4

2-(Бензилокси)-4-бромпіридин

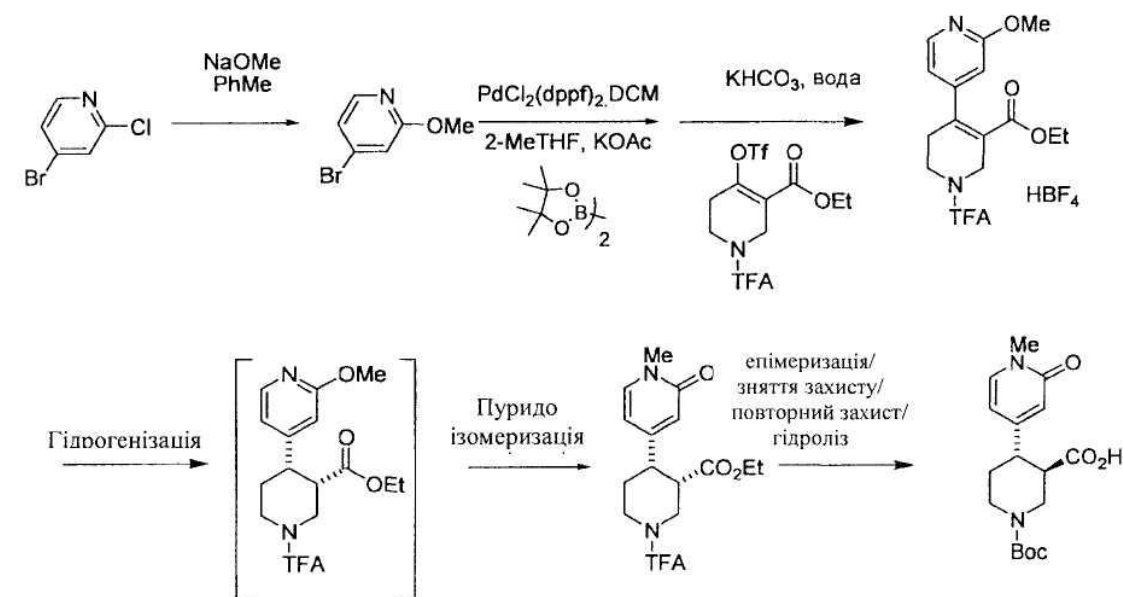
До розчину 4-бром-2-фторпіридину (1 екв.), бензинового спирту (1,2 екв.) і дибензо-18-краун-6 (0,05 екв.) у толуолі (0,4 М) додавали гідроксид калію (2 екв.). Приєднували пастку Дина-Старка і реакційна суспензія нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли

5

гексаном і потім фільтрували через шар целіту. Концентрування фільтрату у вакуумі давало жовте масло. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової

хроматографії (SiO_2 , 97:3 (об/об) Hex:Et₂O) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

10



15

Стадія 1: 4-бром-2-метоксипіридин

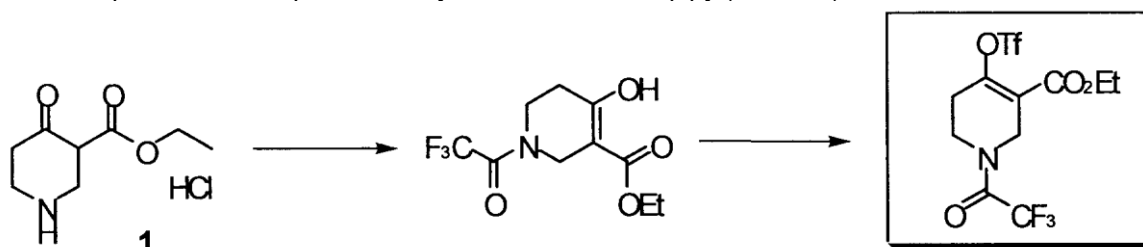
4-бром-2-хлорпіридин, метоксид натрію (1,6 екв.) і толуол (6,1 об'ємів) нагрівали до 95°C протягом 40 годин. Додавали толуол (6,1 об'ємів) і воду (3 об'єми) і нижню водну фазу відділяли. Органічну фазу промивали водою (1,5 об'ємів) і потім леткі компоненти випарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. HRMS (ES, M+H) Розраховано 187,9711. Знайдено 187,9711.

20

Стадія 2: 3-етилловий ефір 1-трифторметиловий ефір 2'-метокси-5,6-дигідро-2Н-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти

Ацетат калію (2,0 екв.), біс(пінаcolato)дибор (1,05 екв.) і комерційно доступний комплекс $\text{Pd}(\text{Cl})_2\text{dpprf}$ -дихлорметан (0,02 екв.) змішували в 2-метил ТГФ (6,5 об'ємів) і N,N-диметилацетаміді (1 обсяг). Додавали 4-бром-2-метоксипіридин у 2-метил ТГФ (3,4 об'єми) і суміш нагрівали до 85°C протягом 4 годин і потім охолоджували до 25°C. Додавали гідрокарбонат калію (3,0 екв.), розчинений у воді (4,9 об'ємів), і потім 3-(етоксикарбоніл)-1-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-ілтрифторметансульфонат (1,02 екв.). 3-(Етоксикарбоніл)-1-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-іл-трифторметансульфонат можна одержати з використанням відомих способів для одержання аналогічної сполуки, де трифторацетацетамідна група за азотом являє собою Вос групу, шляхом використання комерційно доступного бета-кетоефіру (1 нижче).

30



Додавали додаткову кількість комплексу $\text{Pd}(\text{Cl})_2\text{dppf}$ дихлорметан (0,005 екв.) і партію нагрівали до 85°C протягом 2 годин, потім охолоджували до 20°C і давали осадитися. Нижню водну фазу відділяли й органічну фазу промивали водою і потім пропускали через шар силікагелю. Органічний розчин концентрували до $\sim 11,6$ об'ємів і потім додавали комерційно доступний $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 екв.). Партію охолоджували до 20°C , витримували 18 годин і потім ще 4 об'єми розчинника видаляли за допомогою дистиляції і суспензію охолоджували до -1°C . Одержану суспензію фільтрували і тверді частинки промивали ізопропілацетатом з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,2 (шир.с, 1H), 8,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,97-3,83 (м, 5H), 3,82-3,75 (м, 2H), 2,62-2,55 (м, 2H), 0,92-0,83 (м, 3H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 359,1219. Знайдено 359,1237.

Стадія 3: 3-етилловий ефір 1-трифторметиловий ефір (3R,4S)-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти

3-етилловий ефір 1-трифторметиловий ефір 2'-метокси-5,6-дигідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти суспендували в 2-метил ТГФ (6,4 об'єми) і дихлорметані (1,5 обсягу) і додавали $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 екв.). Розчин каталізатора, одержаний шляхом розчинення комерційно доступного біс(2-метилаліл)(COD)Ru(II) (0,01 екв.) і комерційно доступного (R)-1-[(S)-ди-2-фурилфосфіно]фероценил]етил-ди-трет-бутилфосфіну (0,0125 екв.) у дихлорметані (0,12 об'ємів), додавали до попереднього суспензії. Суспензію потім нагрівали до 50°C і створювали тиск до 8 бар за допомогою водню. Після вистоювання протягом 2 годин партію охолоджували до 20°C . Додавали водний розчин NaHCO_3 (1,5 екв.) і шарам давали осадитися. Нижню водну фазу відділяли і зливали. Органічний шар промивали 10% мас. розчином NaCl і нижню водну фазу відділяли і зливали. Розчин піддавали перегонці у вакуумі до ~ 2 об'ємів щодо продукту, потім додавали ДМФА (2 об'єми) і одержаний розчин використовували на наступній стадії. HRMS (ES, M+H) Розраховано 361,1375. Знайдено 361,1367.

Стадія 4: 3-етилловий ефір 1-трифторметиловий ефір (3R,4S)-1'-Метил-2'-оксо-3,4,5,6,1',2'-гексагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти

До перемішуваного розчину 3-етилового ефіру, 1-трифторметилового ефіру (3R,4S)-1'-метил-2'-оксо-3,4,5,6,1',2'-гексагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти, у вигляді розчину в ДМФА/2-МеТГФ, додавали йодид триметилсульфоксонію (1,5 екв.), гідроксид магнію (1,5 екв.) і воду (1,0 екв.). Суспензію нагрівали до 100°C протягом 5 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали дихлорметан (3 об'єми) і ізопропілацетат (5 об'ємів), з наступним додаванням 4 М HCl (2,5 екв.). Фази потім розділяли і нижню водну фазу екстрагували дихлорметаном (1,89 об'ємів) і органічні шари поєднували. Органічні шари промивали 25% мас. розчином LiCl . Органічний шар піддавали перегонці у вакуумі до ~ 5 об'ємів щодо продукту і продукт кристалізували. Перегонку продовжували до $\sim 2,5$ об'ємів відносно продукту, потім додавали метил-трет-бутиловий ефір (1 обсяг) і суспензію охолоджували до -3°C , витримували протягом 2 годин, потім фільтрували. Тверді частинки промивали метил-трет-бутиловим ефіром з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,61-7,56 (м, 1H), 6,18-6,13 (м, 2H), 4,59-4,55 (м, 0,6H), 4,47-4,40 (м, 0,4H), 4,08-3,95 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 2H), 3,69-3,53 (м, 0,4H), 3,45-3,25 (м, 4,6H), 3,12-2,95 (м, 1H), 2,34-2,18 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,03-0,96 (м, 3H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 361,1375. Знайдено 361,1392.

Стадія 5: 1-трет-бутиловий ефір (3S,4S)-1'-Метил-2'-оксо-3,4,5,6,1',2'-гексагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти

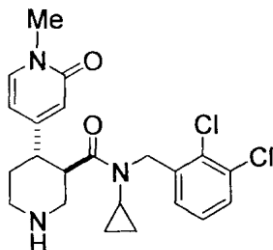
До розчину 3-етилового ефіру, що перемішується, 1-трифторметилового ефіру (3R,4S)-1'-метил-2'-оксо-3,4,5,6,1',2'-гексагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти в етанолі (4,1 об'єми) додавали етоксид натрію (1,20 екв.). Суміш витримували протягом 30 хвилин і потім додавали воду (1,20 екв.). Після 1 години витримання, додавали Вос ангідрид (1,20 екв.) і розчин витримували протягом 1 години. Додавали гідроксид натрію (2М, 5,00 екв.) і розчин нагрівали до 70°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до 30°C і розчин концентрували до ~ 8 об'ємів, так, щоб видалити велику частину етанолу. Розчин промивали за допомогою МТВЕ (2,5 об'єми). Водний шар відділяли і потім підкисляли за допомогою концентрованої HCl з одержанням суспензії. Потім додавали 2-метилтетрагідрофуран (6 об'ємів) і суміш швидко перемішували, після чого шарам давали розділитися. Водний шар видаляли й органічний шар збирали. Водний шар потім знову завантажували екстраційний апарат і зворотно екстрагували за допомогою МеТГФ (2 об'єми). Обидві органічні фракції потім знову завантажували в екстраційний апарат, промивали 50% розчином хлориду натрію. Органічний шар збирали і концентрували у вакуумі з одержанням пастоподібної блідо-жовтої твердої речовини. Цю тверду

речовину суспендували в МТБЕ (6 об'ємів) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суспензію фільтрували і промивали за допомогою МТБЕ з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹Н ЯМР (500 МГц, CHCl₃): δ 7,30-7,26 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,25 (д, J=6,96, 2,00 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,09-2,73 (м, 3H), 2,59 (с, 1H), 1,77 (д, J=13,10 Гц, 1H), 1,61 (д, J=12,58 Гц, 1H), 1,48 (с, 9H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 337,1763. Знайдено 337,1768.

Приклад 1

транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлорфеніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: 1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідро-1,3(2H)-піридиндикарбоксилат

До діоксанового розчину (0,17 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-[[трифторметил]сульфоніл]окси]-5,6-дигідро-1,3(2H)-піридиндикарбоксилату (1 екв.) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (1,1 екв.) додавали ацетат калію (3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,03 екв.) однією швидкою порцією і реакційною суспензією нагрівали при 80°C протягом 14 годин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання діетилового ефіру і насиченого водного розчину NH₄Cl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 95:5→80:20 (об/об) толуол:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді золотисто-жовтого масла.

Стадія 2: 1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 2'-(метилокси)-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилат

До n-PrH розчину (0,15 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідро-1,3(2H)-піридиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії й Арену 1 (1 екв.) додавали карбонат натрію (2 М водний розчин, 3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,03 екв.) однією швидкою порцією і реакційною суспензією нагрівали при 80°C протягом 14 годин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання діетилового ефіру і насиченого водного розчину NH₄Cl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 95:5 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: цис-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-[2-(метилокси)-4-піридиніл]-1,3-піперидиндикарбоксилат

До MeOH розчину (0,1 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 2'-(метилокси)-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали магнієві стружки (3,3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці реакційну суміш обробляли ультразвуком при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, протягом цього часу магнієві стружки зникали. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання діетилового ефіру і насиченого водного розчину NH₄Cl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 90:10 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: транс-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-[2-(метилокси)-4-піридиніл]-1,3-піперидиндикарбоксилат

До етанольного розчину (0,1 М) цис-1-(1,1-диметил етил) 3-етил 4-[2-(метилокси)-4-піридиніл]-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали свіжоодержаний етоксид натрію (1,1 екв.). Одержаний жовто-оранжевий розчин нагрівали при 55°C протягом 12 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між діетиловим ефіром і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 90:10 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5: транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До ацетонітрильної суспензії (0,1 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-[2-(метилокси)-4-піридиніл]-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії і йодиду натрію (3 екв.) додавали нерозбавлений йодометан (3 екв.). Реакційна посудину потім герметично закривали і нагрівали при 45°C протягом 3 днів. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH , водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 80:20 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: транс-1-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонова кислота

До 3:2 (об/об) ТГФ:MeOH розчин (0,07 М) транс-1-{1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали гідроксид літію (1 М водний розчин, 3,1 екв.). Одержаний мутний розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і 10% водним розчином HCl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 7: транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл[(2,3-дихлорфеніл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидиндикарбоксилат

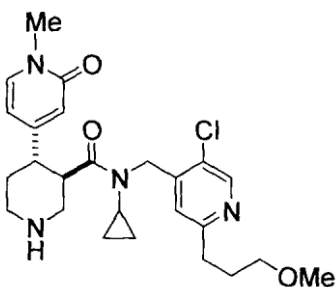
До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв.) з попередньої стадії, основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 1 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl , 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 7:3 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Стадія 8: транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлорфеніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH_2Cl_2 розчину (0,05 М) транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл[(2,3-дихлорфеніл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі, одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO_2 колонку, заповнену насадочним матеріалом 94:6 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH. Елювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 434.

Приклад 2

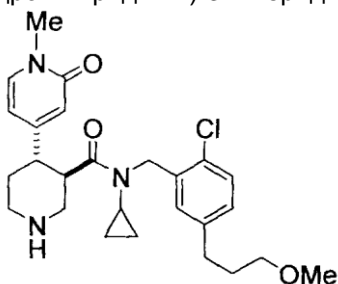
транс-N-[(5-хлор-2-[3-(метилокси)пропіл]-4-піридиніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 2 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 473.

5 Приклад 3

транс-N-((2-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

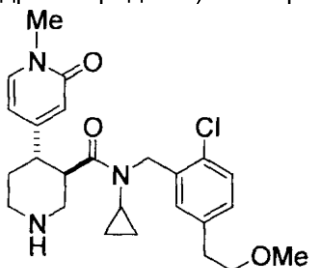


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 3 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 472.

10

Приклад 4

транс-N-((2-хлор-5-[2-(метилокси)етил]феніл)метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



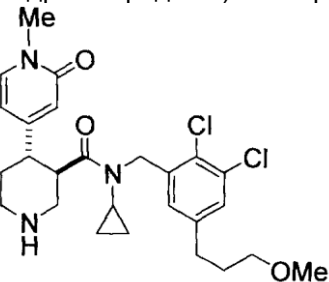
15

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 4 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 458.

Приклад 5

20

транс-N-циклопропіл-N-((2,3-дихлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 5 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини.

25

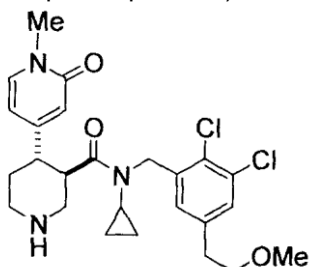
MS (ESI+, M+H): 508.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 0,65-0,68 (м, 2H), 0,89-0,94 (м, 2H), 1,60-1,90 (м, 6H), 2,49-2,63 (м, 3H), 2,76-2,90 (м, 2H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H), 3,27-3,38 (м, 6H), 3,48-3,55 (м, 4H),

4,49 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,05-6,09 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 7,13 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H). Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,3 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 1,3 нМ.

Приклад 6

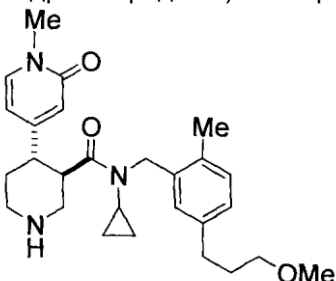
- 5 Транс-N-циклопропіл-N-({2,3-дихлор-5-[2-(метилоксі)етил]феніл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 але використовуючи Амін 6 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді безбарвного масла. MS (ESI+, M+H): 492.

Приклад 7

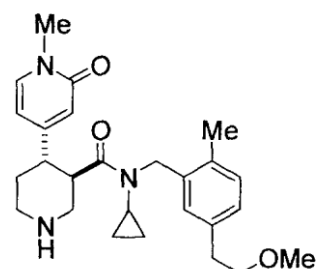
- 10 транс-N-циклопропіл-N-({2-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



15 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 7 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 452.

Приклад 8

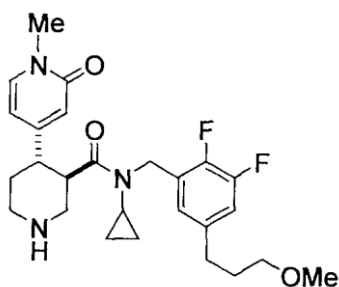
- 20 транс-N-циклопропіл-N-({2-метил-5-[2-(метилоксі)етил]феніл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 8 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 438.

Приклад 9

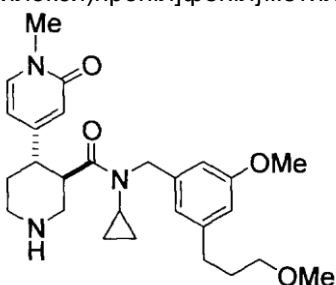
- 25 транс-N-циклопропіл-N-({2,3-дифтор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 але використовуючи Амін 9 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 474.

5 Приклад 10

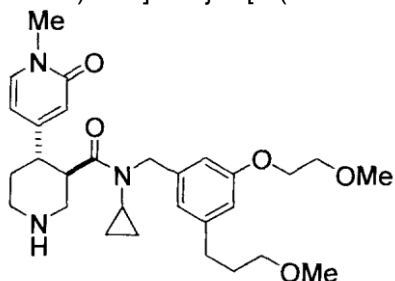
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-(метилокси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



10 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 10 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 468.

Приклад 11

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-([2-(метилокс)етил]окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

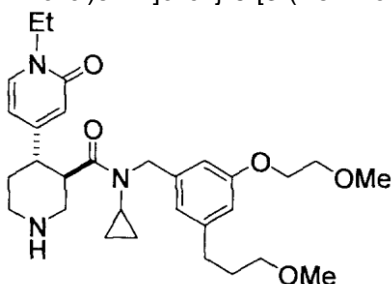


15

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 але використовуючи Амін 11 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 512.

Приклад 12

20 транс-N-циклопропіл-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-([2-(метилокс)етил]окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1:1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2Н)-дикарбоксилат

25 До 1:1 (об/об) розчин в етанолі:толуолі (0,18 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-[[[трифторметил]сульфоніл]окси]-5,6-дигідро-1,3(2Н)-піридиндикарбоксилату (1 екв.) і 4-піридинілборонової кислоти (1,1 екв.) додавали карбонат натрію (2 М водний розчин, 2,6 екв.). Із

суспензії відкачували газ і знову наповнювали N_2 . Наприкінці додавали тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,04 екв.) однією швидкою порцією і реакційною суспензією нагрівали при $80^\circ C$ протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 80:20 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді золотисто-жовтого масла.

Стадія 2: цис-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-(4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До MeOH розчину (0,2 M) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали магнієві стружки (3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N_2 . Наприкінці реакційну суміш обробляли ультразвуком при кімнатній температурі протягом 2 годин, протягом цього часу магнієві стружки зникали. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання EtOAc і 1n водного розчину NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді золотисто-жовтого масла.

Стадія 3: транс-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-(4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До етанольного розчину (0,4 M) цис-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали свіжоодержаний етоксид натрію (1,1 екв.). Одержаний жовто-оранжевий розчин нагрівали при $60^\circ C$ протягом 12 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , обробляли активованим вугіллям, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 80:20 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 4: транс-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-(1-оксидо-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До дихлорметанового розчину (0,1 M) транс-N-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (1 екв.). Одержаний безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою насиченого водного розчину $NaHSO_3$ і 1n водного розчину NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До толуольного розчину (0,06 M) транс-N-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-оксидо-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали триетиламін (3 екв.). При зануренні реакційної посудини в баню з льодяною водою, нерозбавлений трифтороцтовий ангідрид (3 екв.) додавали по краплях протягом 5 хвилин. Одержаний жовтий розчин нагрівали повільно до кімнатної температури і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і насиченого водного розчину NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Смолисте оранжеве масло, одержане таким чином, відразу ж поглинали в етанол (0,1 M). До цього розчину потім додавали гідроксид натрію (2 M водний розчин, 3 екв.) і діетилсульфат (4 екв.) при $0^\circ C$. Одержаний оранжевий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 42 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 M NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Стадія 6: транс-1-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонова кислота

До 3:2 (об/об) ТГФ:МеОН розчин (0,07 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали гідроксид літію (1 М водний розчин, 3,1 екв.). Одержаний мутний розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 7: транс-1,1-диметилетил 3-((циклопропіл(3-((2-(метилокси)етил)окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-аміно)карбоніл)-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

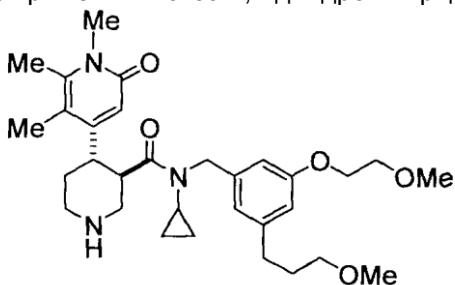
До ДМФА розчину транс-1-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв.) з попередньої стадії, основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 11 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 7:3 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у МеОН) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Стадія 8: транс-N-циклопропіл-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-((3-((2-(метилокси)етил)окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,07 М) транс-1,1-диметилетил 3-((циклопропіл(3-((2-(метилокси)етил)окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)аміно)карбоніл)-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у МеОН. Елювання цієї ж системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 526. Людський ренін IK₅₀ (буфер): 200 нМ. Людський ренін IK₅₀ (плазма): 460 нМ.

Приклад 13

транс-N-циклопропіл-N-((3-((2-(метилокси)етил)окси)-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл)метил)-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: 1-(1,1-Диметилетил)3-етил 2',3'-диметил-6'-[(фенілметил)окси]-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилат

До 3:1 (об/об) розчин у толуолі:етанолі (0,085 М) 1-(1,1-диметилетил)3-етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідро-1,3(2H)-піридиндикарбоксилату (1 екв., Приклад 1, Стадія 1) і Арену 2 (1 екв.) додавали карбонат натрію (2 М водний розчин, 3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,06 екв.) однією швидкою порцією і реакційною суспензією нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання діетилового ефіру і насиченого водного розчину NH₄Cl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом

колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) Hex:EtOAc→70:30 (об/об) EtOAc:Hex) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2: цис-1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-{2,3-диметил-6-[(фенілметил)окси]-4-піридиніл}-1,3-піперидиндикарбоксилат

До MeOH розчину (0,09 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 2',3'-диметил-6'-[(фенілметил)окси]-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали магнієві стружки (3,3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N_2 . Наприкінці реакційну суміш обробляли ультразвуком при кімнатній температурі протягом 3 годин, протягом цього часу магнієві стружки зникали. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання діетилового ефіру і насиченого водного розчину NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) Hex:EtOAc→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 3: транс-N-(1,1-Диметилетил) 3-етил 4-{2,3-диметил-6-[(фенілметил)окси]-4-піридиніл}-1,3-піперидиндикарбоксилат

До етанольного розчину (0,1 М) цис-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-{2,3-диметил-6-[(фенілметил)окси]-4-піридиніл}-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали свіжоодержаний етоксид натрію (1,2 екв.). Одержаний жовто-оранжевий розчин нагрівали при 55°C протягом 16 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 90:10 (об/об) Hex:EtOAc→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 4: транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(6-гідрокси-2,3-диметил-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До етанольного розчину (0,07 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-{2,3-диметил-6-[(фенілметил)окси]-4-піридиніл}-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали паладій (10% мас./мас. на вуглеці, 0,1 екв.). З одержаної суспензії відкачували газ і продували воднем. В атмосфері водню (балон) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою CH_2Cl_2 , фільтрували через шар целіту і нерозчинені речовини промивали за допомогою EtOAc. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До ДМФА суспензії (0,11 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(6-гідрокси-2,3-диметил-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії і гідриду натрію (60% дисперсія в маслі, 2 екв.) додавали йодометан (1,5 екв.). Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і насиченого водного розчину NH_4Cl . Водну фазу відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Стадія 6: транс-1-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонова кислота

До 3:2 (об/об) ТГФ:MeOH розчин (0,07 М) транс-N-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали гідроксид літію (1 М водний розчин, 3,1 екв.). Одержаний мутний розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 7: транс-1,1-диметилетил 3-{{циклопропіл({3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)аміно}карбоніл}-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

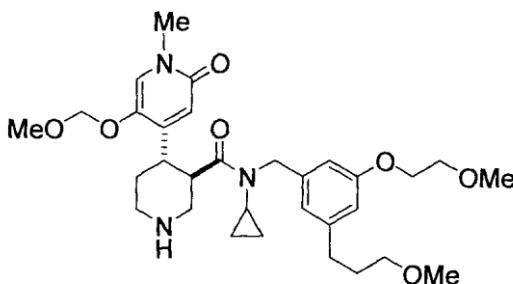
До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв.) з попередньої стадії, основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 11 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 7:3 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 8: транс-N-циклопропіл-N-{{3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,06 М) транс-1,1-диметилетил 3-{{циклопропіл({3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)аміно}карбоніл}-4-(1,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 94:6 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елюювання цієї ж системи розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 540. Людський ренін ІK₅₀ (буфер): 25 нМ. Людський ренін ІK₅₀ (плазма): 80 нМ.

Приклад 14

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-5-{{(метилокси)метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: 1-(1,1-Диметилетил) 3-етил 3'-{{(метилокси)метил}окси}-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилат

До 3:1 (об/об) розчин у толуолі:етанолі (0,1 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідро-1,3(2H)-піридиндикарбоксилату (1 екв., Приклад 1, Стадія 1) і Арену 3 (1 екв.) додавали карбонат натрію (2 М водний розчин, 3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,06 екв.) однією швидкою порцією і реакційною суспензією нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання EtOAc і води. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали 1н водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 90:10 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білого-жовтого масла.

Стадія 2: цис-1-(1,1-Диметилетил)3-етил 4-(3-{{(метилокси)метил}окси}-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До MeOH розчину (0,09 М) 1-(1,1-диметилетил) 3-етил 3'-{{(метилокси)метил}окси}-5,6-дигідро-4,4'-біпіридин-1,3(2H)-дикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали магнієві стружки (3,3 екв.). Із суспензії відкачували газ і знову наповнювали N₂. Наприкінці реакційну суміш обробляли ультразвуком при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, протягом цього часу магнієві стружки зникали. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання EtOAc і 1н

водного розчину NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

5 Стадія 3: транс-1-(1,1-Диметилетил)3-етил 4-(3-{{{метилокси}метил}окси}-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До етанольного розчину (0,1 М) цис-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(3-{{{метилокси}метил}окси}-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали свіжоодержаний етоксид натрію (1,2 екв.). Одержаний жовто-оранжевий розчин нагрівали при 55°C протягом 16 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) Hex:EtOAc→1:1 (об/об) Hex:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 4: транс-1-(1,1-Диметилетил)3-етил 4-(3-{{{метилокси}метил}окси}-1-оксидо-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До дихлорметанового розчин (0,1 М) транс-1-(1,1-диметилетил)3-етил 4-(3-{{{метилокси}метил}окси}-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (1 екв.). Одержаний безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш потім гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHSO_3 і 1н водного розчину NaOH. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-метил-5-{{{метилокси}метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилат

До толуольного розчину (0,06 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(3-{{{метилокси}метил}окси}-1-оксидо-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали триетиламін (3 екв.). При зануренні реакційної посудини в баню з льодяною водою, нерозбавлений трифтороцтовий ангідрид (3 екв.) додавали по краплях протягом 2 хвилин. Одержаний жовтий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і насиченого водного розчину NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Смолисте, оранжеве масло, одержане таким чином, відразу ж поглинали в метанол (0,06 М). До цього розчину потім додавали гідроксид натрію (2 М водний розчин, 3 екв.) і диметилсульфат (4 екв.) при 0°C. Одержаний оранжевий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-фіолетової пінистої речовини.

50 Стадія 6: транс-1-{{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}}-4-(1-метил-5-{{{метилокси}метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонова кислота

До 3:2 (об/об) ТГФ:MeOH розчин (0,04 М) транс-1-(1,1-диметилетил) 3-етил 4-(1-метил-5-{{{метилокси}метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1,3-піперидиндикарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали гідроксид літію (1 М водний розчин, 3 екв.). Одержаний мутний розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc і 10% водним розчином HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді яскраво-рожевої твердої речовини.

Стадія 7: транс-1,1-диметилетил 3-{{циклопропіл({3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилоксі)пропіл]феніл}метил)аміно}карбоніл}-4-(1-метил-5-{{(метилоксі)метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

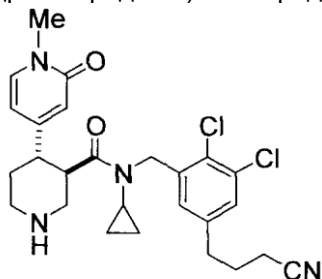
До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-{{1,1-диметилетил}окси}карбоніл}-4-(1-метил-5-{{(метилоксі)метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв.) з попередньої стадії, основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 11 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний червонуватий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням фіолетового масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 96:4 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді розуватої пінистої речовини.

Стадія 8: транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-5-{{(метилоксі)метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилоксі)пропіл]феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,02 М) транс-1,1-диметилетил 3-{{циклопропіл({3-{{2-(метилоксі)етил}окси}-5-[3-(метилоксі)пропіл]феніл}метил)аміно}карбоніл}-4-(1-метил-5-{{(метилоксі)метил}окси}-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали бромід цинку(II) (10 екв.). Одержану суспензію обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і 1н водного розчину NaOH і потім обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин. Водну фазу відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 90:10 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. MS (ESI⁺, M+H): 572.

Приклад 15

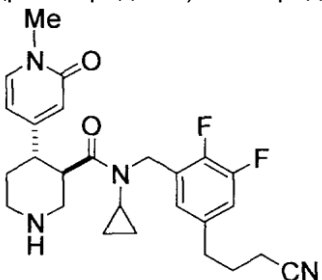
Транс-N-циклопропіл-N-{{2,3-дихлор-5-(3-ціанопропіл)феніл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 12 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи BOC, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді блідо-зеленої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 502.

Приклад 16

транс-N-{{5-(3-Ціанопропіл)-2,3-дифторфеніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

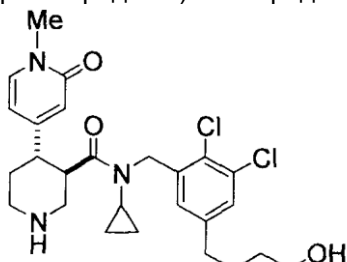


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 13 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи

ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді блідо-зеленої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 469.

Приклад 17

5 транс-N-циклопропіл-N-{{[2,3-дихлор-5-(4-гідроксибутил)-феніл]метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-1,1-диметилетил 3-{{[циклопропіл{{[2,3-дихлор-5-[4-(метилокси)-4-оксобутил]феніл]метил}аміно]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

10 До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-[[{(1,1-dimethylethyl)окси]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв., Приклад 1, Стадія 6), основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 14 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний жовтий розчин розбавляли за допомогою

15 EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням червонувато-оранжевого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 7:3 (об/об) Hex:EtOAc→EtOAc→95:5 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку

20 сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Стадія 2: транс-1,1-диметилетил 3-{{[циклопропіл{{[2,3-дихлор-5-(4-гідроксибутил)феніл]метил}аміно]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

25 До ТГФ розчину (0,08 М) транс-1,1-диметилетил 3-{{[циклопропіл{{[2,3-дихлор-5-[4-(метилокси)-4-оксобутил]феніл]метил}аміно]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали боргідрид літію (6 екв.) однією швидкою порцією. Через 3 години реакційну суміш гасили за допомогою обережного додавання 10% водного розчину HCl. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт додатково промивали 1н

30 водним розчином NaOH, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрування фільтрату у вакуумі призводило до одержання вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини.

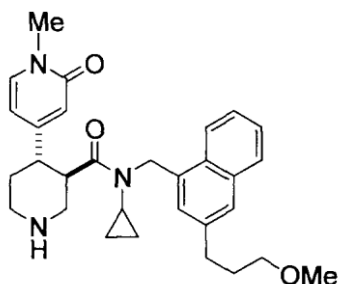
Стадія 3: транс-N-циклопропіл-N-{{[2,3-дихлор-5-(4-гідроксибутил)феніл]метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

35 До CH₂Cl₂ розчину (0,05 М) транс-1,1-диметилетил 3-{{[циклопропіл{{[2,3-дихлор-5-(4-гідроксибутил)феніл]метил}-аміно]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі, одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елювання цією ж системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 508.

40

Приклад 18

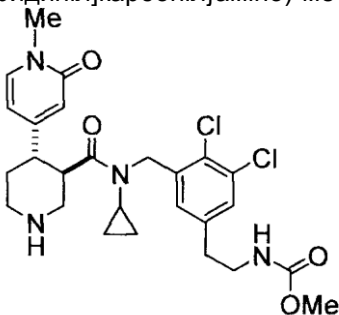
45 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{[3-[3-(метилокси)пропіл]-1-нафталеніл]метил}-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 15 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+Na): 510.

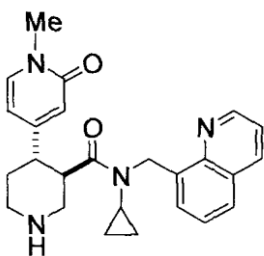
5 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 0,72-0,78 (шир.м, 1H), 0,82-0,96 (шир.м, 3H), 1,59-1,66 (м, 1H), 1,74-1,84 (шир.с, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,22-2,28 (шир.м, 1H), 2,74-2,87 (м, 4H), 3,03 (дт, $J=10,4$, 5,2 Гц, 1H), 3,14-3,21 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,42 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,43-3,47 (м, 1H), 4,83 (д, $J=14$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=14$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,78 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,33-7,46 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=7,2$ Гц, 1H). Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,4 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 1,8 нМ.

10 Приклад 19
транс-метил (2-(3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл]карбоніл}аміно)-метил]феніл)етил)карбамат



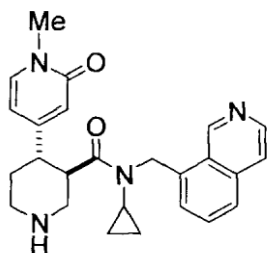
15 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 16 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 535.

20 Приклад 20
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(8-хінолінілметил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 17 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 417.

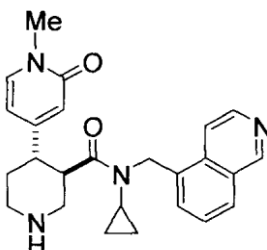
25 Приклад 21
транс-N-циклопропіл-N-(8-ізохінолінілметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 18 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 417.

5 Приклад 22

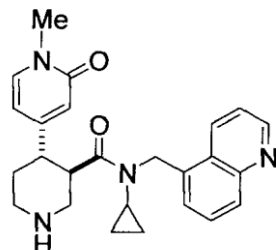
транс-N-циклопропіл-N-(5-ізохінолінілметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



10 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 19 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 417.

Приклад 23

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(5-хінолінілметил)-3-піперидинкарбоксамід

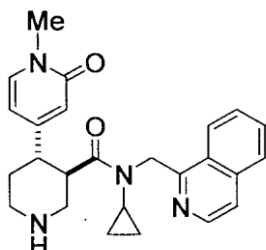


15

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 20 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 417.

Приклад 24

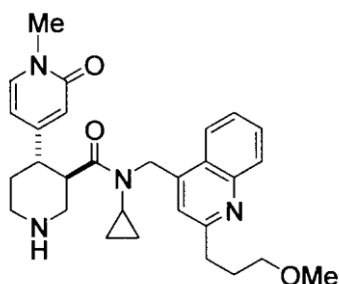
20 транс-N-циклопропіл-N-(1-ізохінолінілметил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



25 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 21 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 417.

Приклад 25

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({2-[3-(метилокси)пропіл]-4-хінолініл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

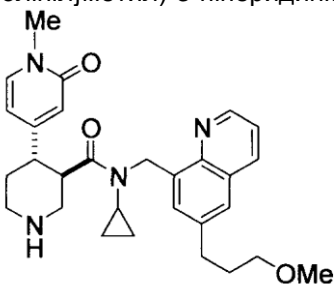


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 22 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 489.

- 5 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ (м.ч.): 0,83-0,88 (м, 1H), 0,89-0,97 (м, 1H), 1,00-1,08 (м, 2H), 1,69 (кв.д, $J=12,8$, 4,1 Гц, 1H), 1,82 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,02 (п, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,67-2,71 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 3,04 (дт, $J=12,8$, 4,1 Гц, 1H), 3,18 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,32-3,38 (м, 3H), 3,40-3,47 (м, 5H), 3,72 (м, 2H), 4,78 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,18 (J, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,39 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,99 (т, $J=7,3$ Гц, 2H). Людський ренін IK_{50} (буфер): 1,4 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 3,0 нМ.

Приклад 26

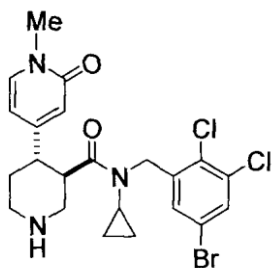
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({6-[3-(метилокси)пропіл]-8-хінолініл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



- 15 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 23 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 489.

Приклад 27

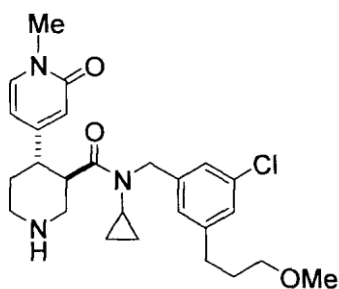
- 20 транс-N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи N-[(5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил]циклопропанамін (Стадія 2, Амін 5) як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 512.

- 25 Приклад 28

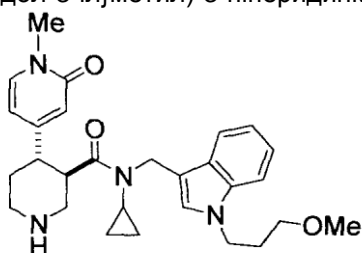
транс-N-({3-хлор-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 24 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 472.

5 Приклад 29

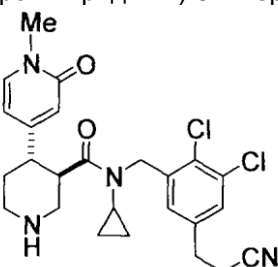
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



10 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 25 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 477.

Приклад 30

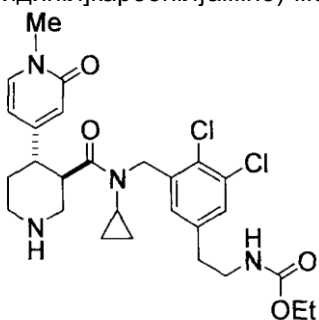
15 транс-N-циклопропіл-N-([2,3-дихлор-5-(2-ціаноетил)феніл]метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



20 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 26 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 487. Людський ренін IK_{50} (буфер): 8,4 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 17 нМ.

Приклад 31

транс-Етил (2-{3,4-дихлор-5-[(циклопропіл{4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл}карбоніл}аміно)-метил]феніл}етил)карбамат

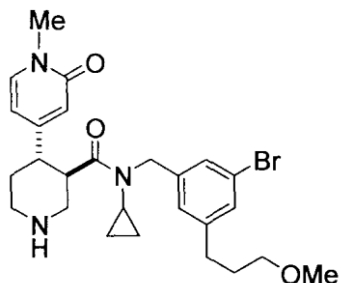


25

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 27 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 549.

Приклад 32

- 5 транс-N-{{3-бром-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



- 10 Стадія 1: транс-трет-бутил 3-{{{3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензил}(циклопропіл)аміно}карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилат

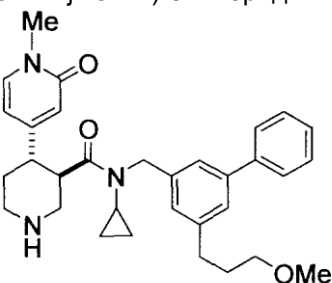
- 15 До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-{{{1,1-диметилетил}окси}-карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв., Приклад 1, Стадія 6), основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 28 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний жовтий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням червонувато-оранжевого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→5:95 (об/об) 2,0 М NH₃ у MeOH:CH₂Cl₂) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

- 20 Стадія 2: транс-N-{{3-бром-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}-метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

- 25 До CH₂Cl₂ розчину (0,05 М) транс-трет-бутил 3-{{{3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензил}(циклопропіл)аміно}карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 516.

Приклад 33

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{5-[3-(метилокси)пропіл]-3-біфеніл}метил}-3-піперидинкарбоксамід



- 35 Стадія 1: транс-трет-бутил 3-[(циклопропіл{[5-(3-метоксипропіл)біфеніл-3-іл]метил}аміно)карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

- 40 3 розчину транс-трет-бутил 3-{{{3-бром-5-(3-метоксипропіл)бензил}(циклопропіл)аміно}карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилату (1,0 екв., Приклад 32, Стадія 1), фенілборонової кислоти (1,2 екв.) і карбонати натрію (4,0 екв.) у ДМФА (0,1 М) декілька разів відкачували газ і знову наповнювали азотом. Потім додавали Pd(dppf)Cl₂ (0,13 екв.) і з колби відкачували газ і знову наповнювали азотом. Реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 16 годин і при 100-110°C протягом 30

хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й екстрагували за допомогою EtOAc з води. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , EtOAc→5:95 (об/об) 2,0 М NH_3 у $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давало

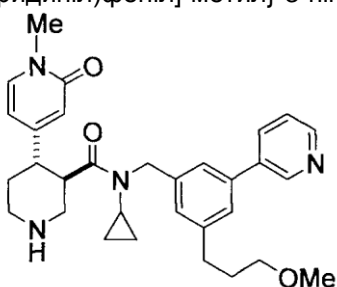
5 Стадія 2: транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({5-[3-(метилокси)пропіл]-3-біфеніліл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

До CH_2Cl_2 розчину (0,05 М) транс-трет-бутил 3-[(циклопропіл{5-(3-метоксипропіл)біфеніл-3-іл}метил)аміно]-карбоніл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO_2 колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH . Елювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. MS

15 (ESI+, M+H): 514. Людський ренін IK_{50} (буфер): 15 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 81 нМ.

Приклад 34

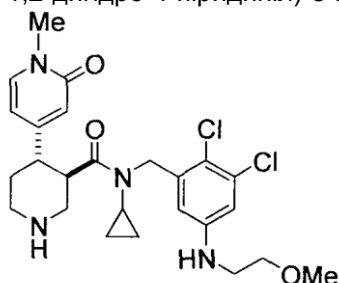
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([3-(метилокси)пропіл]-5-(3-піридиніл)феніл)-метил-3-піперидинкарбоксамід



20 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 33, але використовуючи піридин-3-боронову кислоту як вихідну речовину на стадії 1. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 515.

Приклад 35

25 Транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-([2-(метилоксі)етил]-аміно)феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-1-диметилетил 3-({циклопропіл[(2,3-дихлор-5-([2-(метоксі)етил)аміно]феніл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

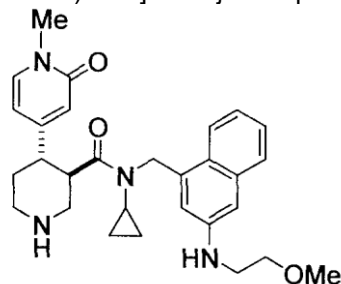
30 Свіжоочищений карбонат цезію (1,4 екв.), ацетат паладію(II) (0,02 екв.) і гас-BINAP (0,03 екв.) поєднували в безводному толуолі (0,08 М). Із посудини декілька разів відкачували газ і знову заповнювали азотом. Наприкінці додавали транс-1,1-диметилетил 3-([5-бром-2,3-дихлорфеніл)метил](циклопропіл)-амінокарбоніл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат (1,0 екв., Приклад 27) і 2-метоксіетиламін (1,2 екв.) і одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 20 годин. Одержану чорну суспензію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc і насиченого водного розчину NH_4Cl . Органічний шар потім відділяли, промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 96:4 CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

40 Стадія 2: транс-N-циклопропіл-N-[(2,3-дихлор-5-([2-(метилоксі)етил]аміно)феніл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH_2Cl_2 розчину (0,09 М) транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл[(2,3-дихлор-5-{[2-(метоксі)етил]аміно}феніл)-метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO_2 колонку, заповнену насадочним матеріалом 95:5 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH . Елювання цієї ж системою розчинника давало бажану сполуку, але все ще забруднену домішками. Додаткове очищення з використанням препаративної ВЕРХ-MS (С-18 колонка з оберненою фазою, 15 мл/хв, 95:5 (об/об) H_2O : CH_3CN →5:95 (об/об) H_2O : CH_3CN) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 508.

Приклад 36

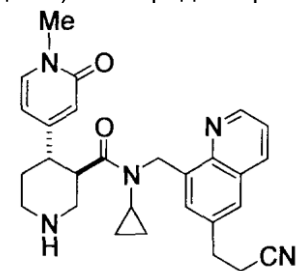
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[(3-{[2-(метилоксі)етил]аміно}-1-нафталеніл)метил]-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 29 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 489. Ренін IK_{50} (буфер): 5,3 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 2,4 нМ.

Приклад 37

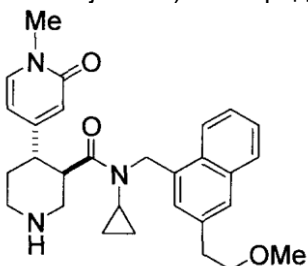
транс-N-[[6-(2-ціаноетил)-8-хінолініл]метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 30 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 470.

Приклад 38

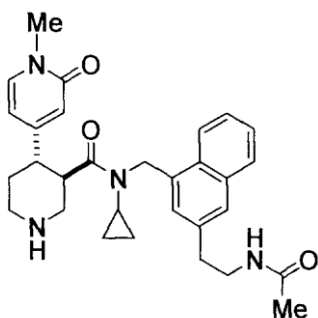
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-[2-(метилоксі)етил]-1-нафталеніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 31 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 474.

Приклад 39

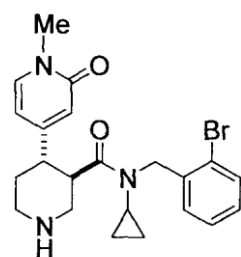
транс-N-({3-[2-(Ацетиламіно)етил]-1-нафталеніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 32 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 501.

5 Приклад 40

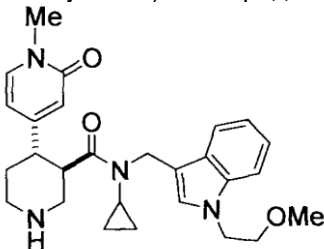
транс-N-[(2-Бромфеніл)метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



10 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 33 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI+, M+H): 444.

Приклад 41

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({1-[2-(метилоксі)етил]-1H-індол-3-іл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

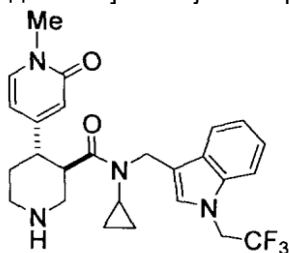


15

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 34 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи BOC, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+Na): 485.

20 Приклад 42

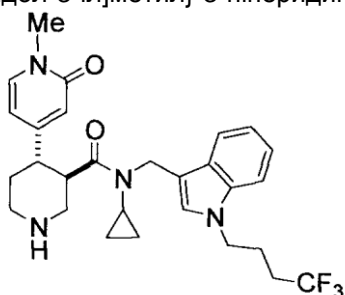
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід



25

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 35 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи BOC, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 487.

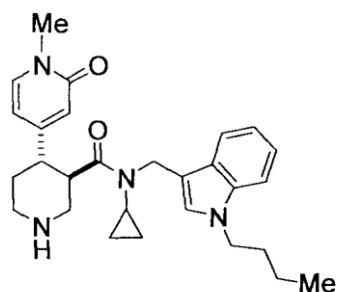
Приклад 43
 транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід



5 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 36 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 515.

Приклад 44

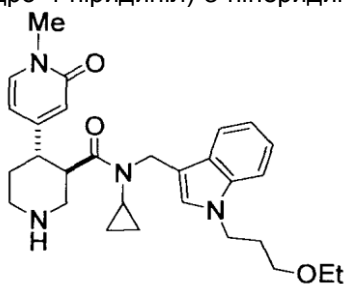
10 транс-N-([1-бутил-1H-індол-3-іл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



15 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 37 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 461.

Приклад 45

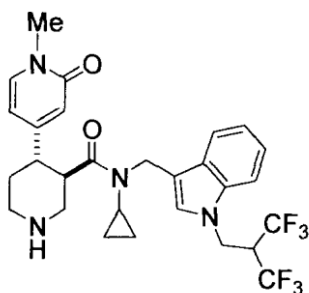
транс-N-циклопропіл-N-([1-[3-(етилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл]метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



20 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 38 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 491.

25 Приклад 46

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-[3,3,3-трифтор-2-пропіл]-1H-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід

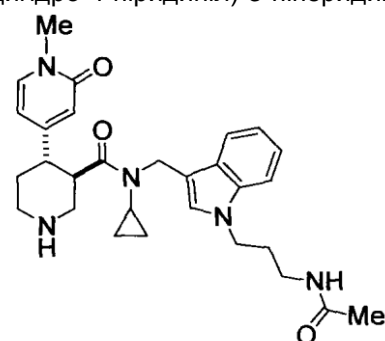


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 39 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 569.

5

Приклад 47

транс-N-({1-[3-(Ацетиламіно)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



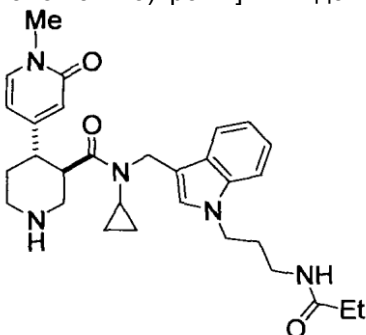
Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 40 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 504.

10

Приклад 48

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({1-[3-(пропаноїламіно)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил)-3-піперидинкарбоксамід

15

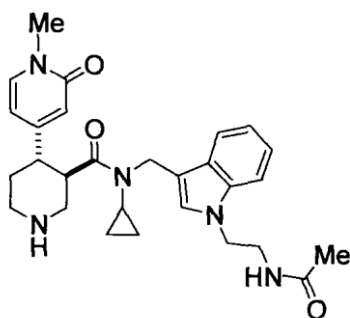


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 41 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 518.

20

Приклад 49

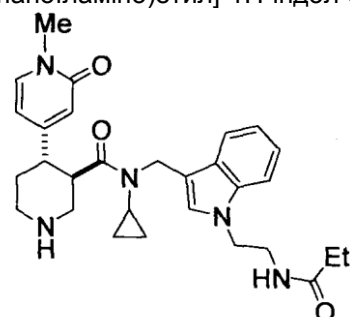
транс-N-({1-[2-(Ацетиламіно)етил]-1H-індол-3-іл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 42 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 490.

Приклад 50

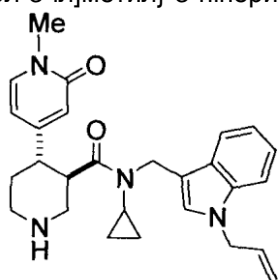
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({1-[2-(пропано(1-аміно)етил]-1H-індол-3-іл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 43 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 504.

Приклад 51

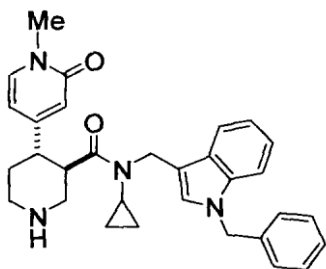
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(2-пропен-1-іл)-1H-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 44 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 445.

Приклад 52

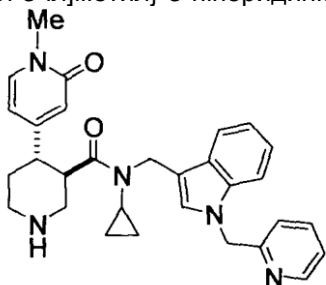
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-([1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 45 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 495.

Приклад 53

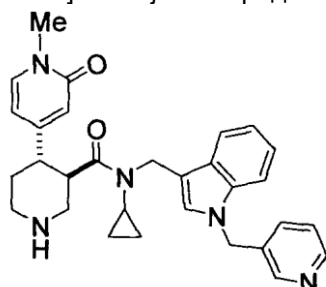
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[[1-(2-піридинілметил)-1H-індол-3-іл]метил]-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 46 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 496.

Приклад 54

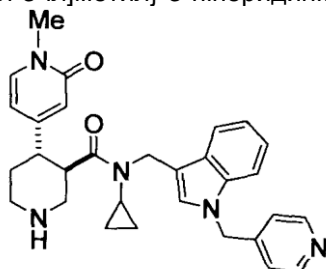
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[[1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл]метил]-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 47 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 496.

Приклад 55

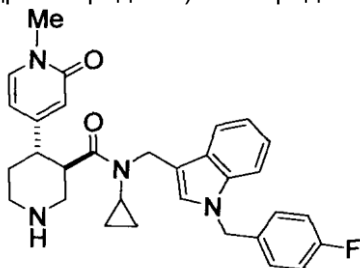
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[[1-(4-піридинілметил)-1H-індол-3-іл]метил]-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 48 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 496.

5 Приклад 56

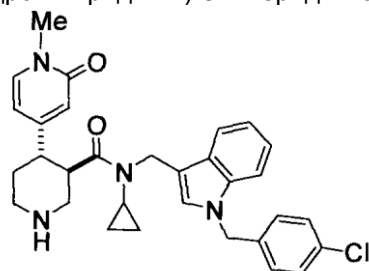
Транс-N-циклопропіл-N-{{1-[(4-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 49 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 513.

Приклад 57

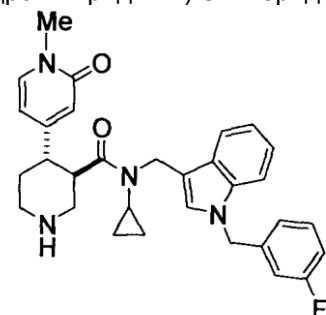
10 транс-N-{{1-[(4-Хлорфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 50 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 529.

Приклад 58

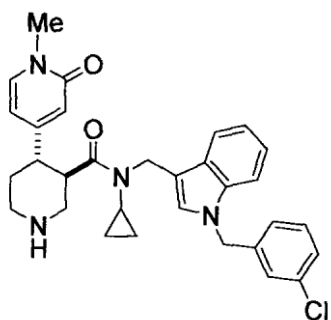
20 транс-N-циклопропіл-N-{{1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 51 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 513.

Приклад 59

25 транс-N-{{1-[(3-Хлорфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

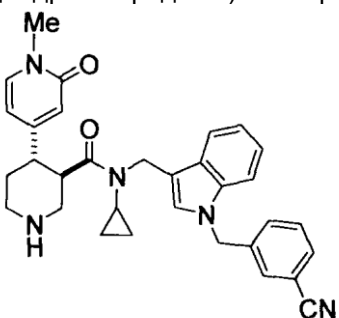


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 52 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 529.

5

Приклад 60

транс-N-{{1-[(3-ціанофеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



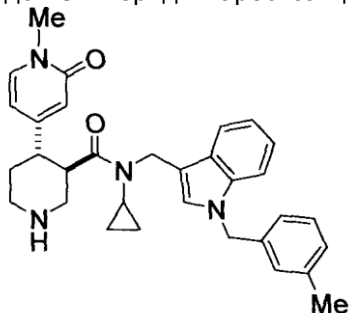
Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 53 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 520.

10

Приклад 61

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-{{1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил}-3-піперидинкарбоксамід

15

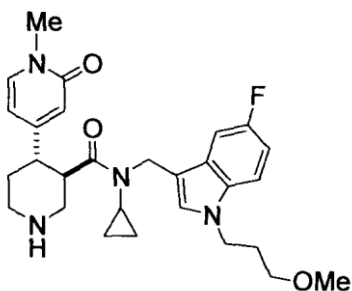


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 54 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 509.

20

Приклад 62

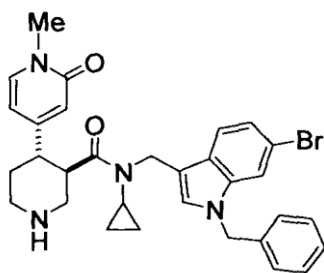
транс-N-циклопропіл-N-{{5-фтор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 55 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 495.

Приклад 63

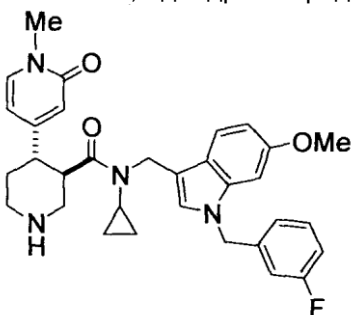
транс-N-[[6-бром-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 56 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 573.

Приклад 64

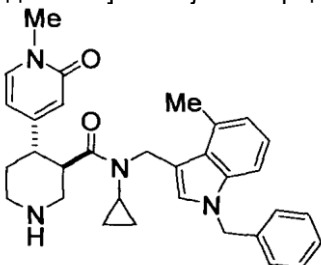
транс-N-циклопропіл-N-[[1-[(3-фторфеніл)метил]-6-(метилоксі)-1H-індол-3-іл]метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 57 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 543.

Приклад 65

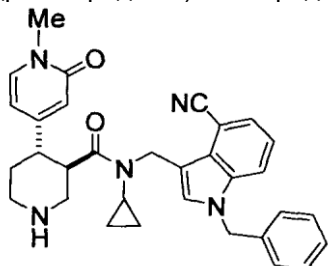
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-[[4-метил-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил]-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 58 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 509.

5 Приклад 66

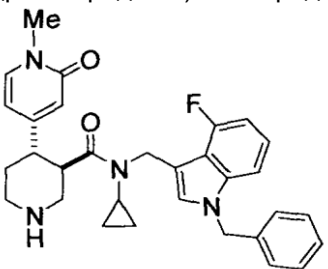
транс-N-{[4-ціано-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 59 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 520.

Приклад 67

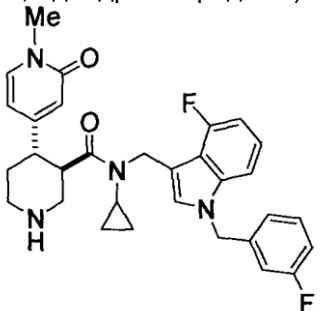
транс-N-циклопропіл-N-{[4-фтор-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 60 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 513.

Приклад 68

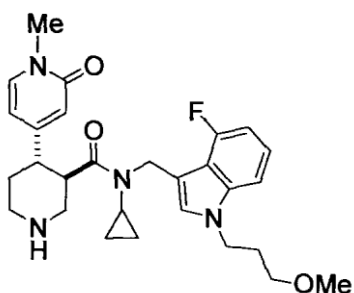
транс-N-циклопропіл-N-({4-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 61 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 531. Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,06 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 0,6 нМ.

Приклад 69

транс-N-циклопропіл-N-({4-фтор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

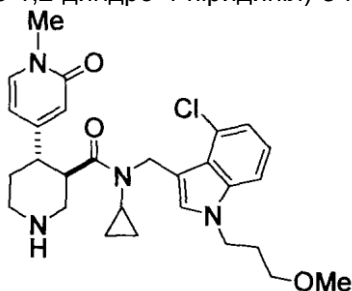


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 62 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 495.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 0,56-0,71 (м, 1H), 0,76-0,98 (м, 3H), 1,50-1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,60-2,71 (м, 2H), 2,88 (тд, J=11,6, 3,9 Гц, 1H), 3,05 (шир.д, J=7,0 Гц, 1H), 3,09-3,19 (м, 3H), 3,23, (с, 3H) 3,27 (с, 3H) 3,43-3,58 (м, 1H), 4,00-4,21 (м, 2H), 4,41 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,7 (м, 2H), 6,11-6,22 (м, 1H), 6,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,54-6,67 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,93-7,04 (м, 1H), 7,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,6 Гц, 1H). Людський ренін I_{K50} (буфер): 0,3 нМ. Людський ренін I_{K50} (плазма): 0,9 нМ.

Приклад 70

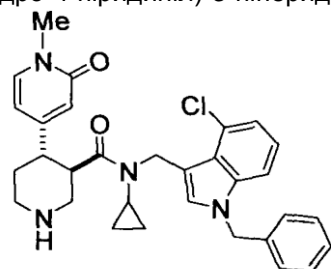
транс-N-({4-хлор-1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 63 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 511.

Приклад 71

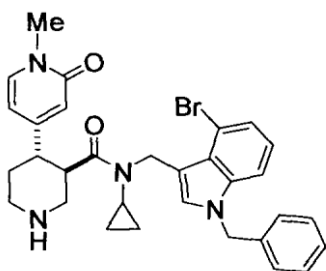
транс-N-({4-хлор-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 64 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 529.

Приклад 72

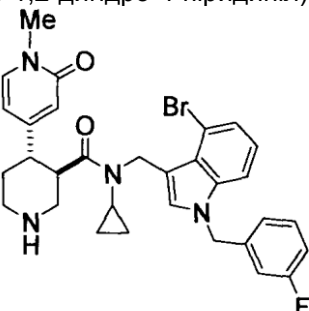
транс-N-({4-бром-1-(фенілметил)-1H-індол-3-іл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 65 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 575.

Приклад 73

транс-N-((4-бром-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-3-іл)метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

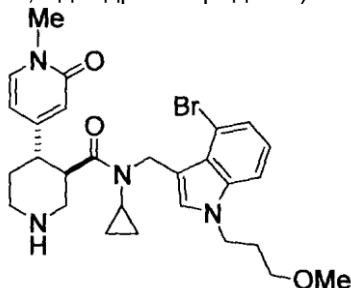


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 66 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 591,3.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 0,60-0,66 (м, 1H), 0,89-0,94 (м, 3H), 1,56 (дд, J=13,3, 10,6 Гц, 1H), 1,67 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,58 (дт, J=12,4, 2,2 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,83-2,94 (с, 2H), 3,04 (шир.д, J=6,1 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,3 (дд, J=6,7, 4,0 Гц, 1H), 3,04 (шир.д, J=12,3 Гц, 1H), 4,87 (кв., J=10,1 Гц, 2H), 5,35 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,16-6,23 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,88 (4 J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29-7,40 (м, 2H), 7,54 (д, J=6,9 Гц, 1H). Людський ренін IK₅₀ (буфер): <0,06 нМ. Людський ренін IK₅₀ (плазма): 0,5 нМ.

Приклад 74

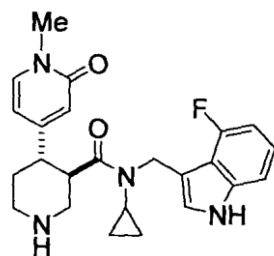
транс-N-((Бром-1-[3-(метилокси)пропіл]-1H-індол-3-іл)метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 67 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОО, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 557.

Приклад 75

транс-N-циклопропіл-N-[(4-фтор-1H-індол-3-іл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл[(4-фтор-1H-індол-3-іл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв., Приклад 1, Стадія 6), основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 68 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний жовтий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням чорного масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂ → 90:10 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

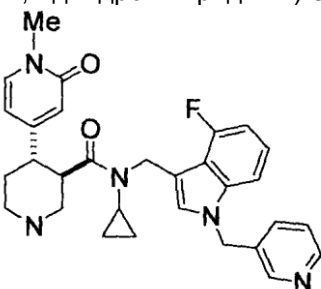
Стадія 2: транс-N-циклопропіл-N-[(4-фтор-1H-індол-3-іл)метил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,05 М) транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл [(4-фтор-1H-індол-3-іл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали бромід цинку(II) (10 екв.). Одержану суспензію обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і 1Н водного розчину NaOH і потім обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин. Водну фазу відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 90:10 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. MS (ESI⁺, M+H): 423.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 0,79 (м, 1H), 0,87-0,99 (м, 2H), 0,99-1,11 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 2H), 2,89-3,00 (м, 1H), 3,14-3,26 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,51-3,67 (м, 1H), 4,43 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (д, J=14,7 Гц, 1H), 6,18 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,99-7,06 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 2H). Людський ренін I_K₅₀ (буфер): 12,7 нМ. Людський ренін I_K₅₀ (плазма): 8,4 нМ.

Приклад 76

транс-N-циклопропіл-N-{[4-фтор-1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл]метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-1,1-диметилетил 3-[(циклопропіл{[4-фтор-1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл]метил}аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1,1-диметилетил 3-({циклопропіл[(4-фтор-1H-індол-3-іл)метил]аміно}карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв., Приклад 75, Стадія 1) додавали послідовно при 0°C KHMDS (15% мас./об розчин у толуолі, 1,1 екв.) і 3-піколілхлорид (1,3 екв.). Одержаний розчин потім залишали нагріватися поступово до кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш знову охолоджували до 0°C, потім її розбавляли за допомогою EtOAc і потім обережно гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані

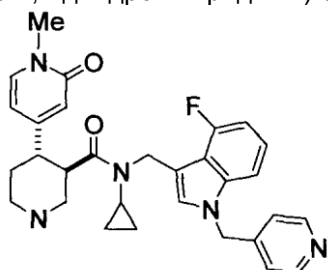
органічні екстракти додатково промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 90:10$ (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Стадія 2: Транс-N-циклопропіл-N-{{4-фтор-1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH_2Cl_2 розчину (0,05 М) транс-1,1-диметилетил 3-[(циклопропіл{4-фтор-1-(3-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали бромід цинку(II) (10 екв.). Одержану суспензію обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання EtOAc і 1н водного розчину NaOH і потім обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин. Водну фазу відділяли і зворотно екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , 90:10 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. MS (ESI+, M+H): 514.

Приклад 77

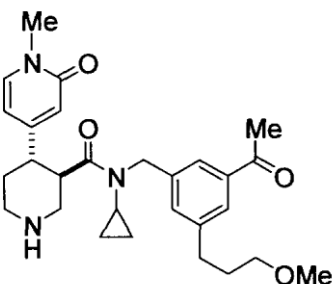
транс-N-циклопропіл-N-{{4-фтор-1-(4-піридинілметил)-1H-індол-3-іл}метил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 76, але використовуючи 4-піколілхлорид як алкілюючий реагент на стадії 1. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 514. Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,2 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 0,5 нМ.

Приклад 78

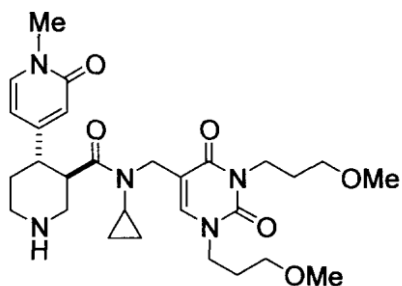
транс-N-{{3-ацетил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 69 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 480.

Приклад 79

транс-N-{{1,3-біс[3-(метилокси)пропіл]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл}метил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

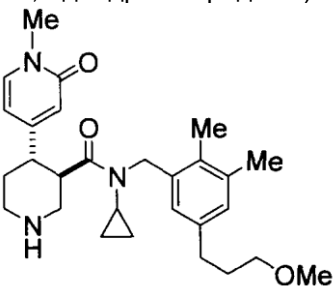


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 70 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 544. Людський ренін IK_{50} (буфер): 58 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 75 нМ.

5

Приклад 80

транс-N-циклопропіл-N-({2,3-диметил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



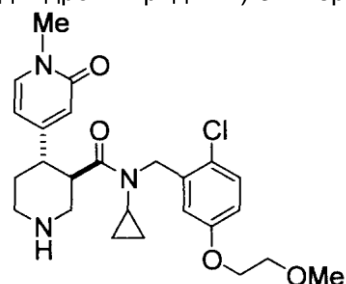
10

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 71 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 466.

Приклад 81

транс-N-[2-хлор-5-{[2-(метилокси)етил]окси}феніл]метил-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

15

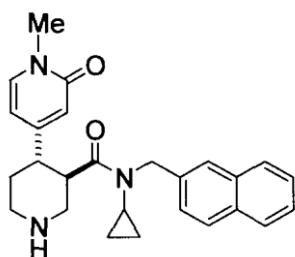


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 72 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 474.

20

Приклад 82

транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-(2-нафталенілметил)-3-піперидинкарбоксамід

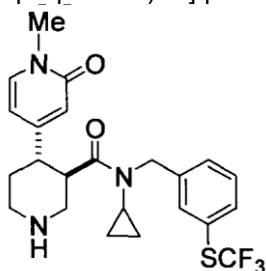


25

Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 73 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 416.

Приклад 83

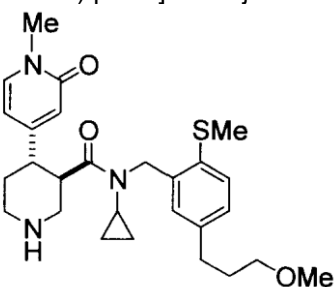
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({3-
[(трифторметил)тіо]феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 74 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 466.

Приклад 84

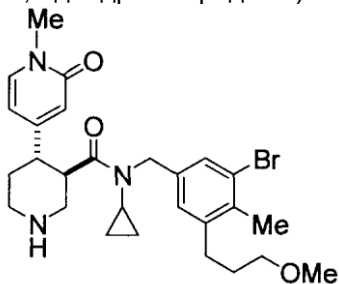
транс-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-N-({5-[3-(метилокси)пропіл]-2-(метилтіо)феніл}метил)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 75 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 484. Людський ренін IK_{50} (буфер): 4,7 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 12,3 нМ.

Приклад 85

транс-N-({3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 76 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 530.

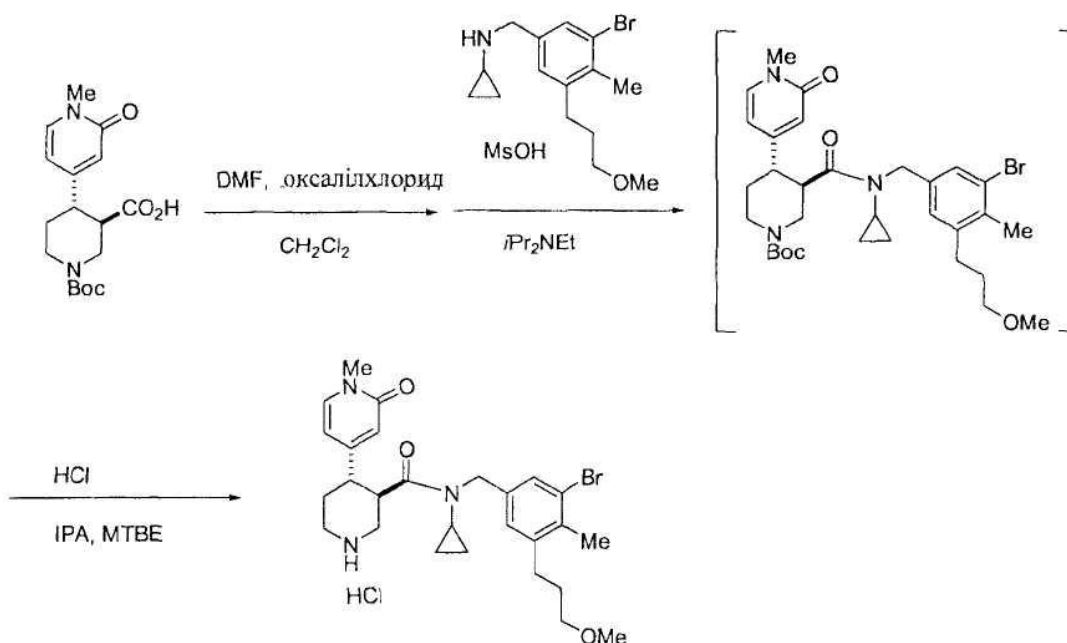
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.ч.): 0,65-0,72 (м, 1H), 0,76-0,82 (м, 1H), 0,89-1,00 (м, 2H), 1,66-1,90 (м, 5H), 2,33 (с, 3H), 2,41-2,47 (с, 1H), 2,69 (т, 2H), 2,78-2,91 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 2H), 3,35-3,41 (м, 5H), 3,45-3,54 (м, 4H), 4,20 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 6,05-6,09 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,12 (д, $J=6,9$ Гц, 1H). Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,9 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 1,3 нМ.

Гідрохлорид транс-N-({3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}-метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксаміду

До розчину в ацетонітрилі (0,07 М) вказаної вище сполуки (1 екв.) додавали по краплях HCl (4 М розчин у діоксані, 10 екв.). Суміші давали вистоятися при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, протягом цього часу кристали осаджувалися з розчину. Потім цю суміш розбавляли трет-бутилдиметилловим ефіром доти, поки більше не спостерігалось осадження продукту. Одержану суспензію потім обережно нагрівали й обробляли ультразвуком, потім їй давали вистоятися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Вказану в заголовку сполуку,

одержану таким чином, можна було виділити за допомогою фільтрації у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Альтернативна процедура:



5

1-трет-бутиловий ефір(3S,4S)-1'-метил-2'-оксо-3,4,5,6,1',2'-гексагідро-2H-[4,4']біпіридиніл-1,3-дикарбонової кислоти (карбонова кислота 1; 1,0 екв.) розчиняли в дихлорметані (10 об'ємів). Завантажували ДМФА (0,2 екв.) і розчин охолоджували до -15°C. Оксалілхлорид (0,95 екв.) додавали протягом 2,5 годин. Потім додавали N-[3-бром-5-(3-метоксипропіл)-4-метилбензил]циклопропанамінмесилат (амін 76 месилат; 0,90 екв.), розчинений у дихлорметані (2 об'єми) і i-Pr₂NEt (3,3 екв.) протягом 1 години при ~-15°C. Реакційну суміш гасили водою (10 об'ємів) і шари розділяли, органічний шар промивали розчином NaHCO₃. Шари розділяли й органічний шар промивали розчином HCl. Органічний шар концентрували до ~5,7 об'ємів. Додавали 2-пропанол (0,57 об'ємів) з наступним додаванням концентрованої HCl (6,0 екв.). Реакційну суміш витримували протягом 75 хвилин при 35°C і потім додавали воду (5,7 об'ємів). Шари розділяли і до водного шару додавали дихлорметан (11,4 об'єми). Додавали гідроксид натрію (6,7 екв.) і шари розділяли. Органічний шар промивали водою (5,7 об'ємів) і концентрували до ~5 об'ємів. Додавали 2-пропанол (8 об'ємів) і що залишився дихлорметан видаляли за допомогою дистиляції. Потім додавали концентровану HCl (0,2 екв., 37%) у IPA (0,11 об'ємів) і партію витримували протягом 30 хвилин. Додавали додаткова кількість концентрованої HCl (0,9 екв., 37%) у IPA (0,5 об'ємів) протягом 1 години. Додавали MTBE (5,4 об'єми) і партію витримували протягом 1 години. Одержану суспензію фільтрували і тверді частинки промивали за допомогою MTBE з одержанням гідрохлориду (3S,4R)-N-({3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (шир.с, 2H), 7,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,79 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=6,9, 1,7, 1H), 4,58 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,12 (тд, J=11,5, 3,5, 1H), 4,05 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,30 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,24 (с, 1H), 3,07-2,97 (м, 2H), 2,85 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,04 (кв.д, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 0,98 (м, 1H), 0,91-0,82 (м, 2H), 0,61 (м, 1H). HRMS (ES, M+H) Розраховано 530,2018. Знайдено 530,2008.

Рентгенівська порошкова дифрактометрія:

Рентгенівську порошкову дифрактометрію широко використовують для характеристики молекулярних структур, кристалічності і поліморфізму. Рентгенівські порошкові дифрактограми одержували з використанням системи Philips Analytical X'pert PRO X-ray Diffraction System with PW3040/60 console. PW3373/00 керамічну Cu LEF рентгенівську трубку з К-альфа випромінюванням використовували як джерело. Фіг. 5 ілюструє характерну рентгенівську дифрактограму кристалічної форми I, гідрохлориду (3S,4R)-N-({3-бром-4-метил-5-[3-

(метилокси)пропіл[феніл]метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксаміду. Форма I демонструє характерні відображення, що відповідають d-параметрі, представлені нижче в Таблиці 9:

Таблиця 9

d-параметр [Å]	Висота [cts]
10,59	945,75
7,04	1736,99
4,24	1588,22
4,22	1312,59
3,88	3855,93
3,58	1166,01
3,51	1569,66
3,31	860,32
3,08	1148,31

5

ЯМР твердого стану:

Крім рентгенівських порошкових дифрактограм, описаних вище, кристалічна форма I далі була охарактеризована спектром вуглець-13 ядерного магнітного резонансу (ЯМР) її твердого стану. Вуглець-13 спектр одержували з використанням Bruker 4 мм HX CPMAS зонду. Вуглець-13 спектри збирали з використанням протон/вуглець-13 поперечної поляризації зі змінною амплітудою (VACP), з часом контакту 5 мсек і затримкою імпульсу 10 сек, здійснюючи обертання зразка під магнічним кутом (MAS) при 10 кГц. Розширення лінії 10 Гц накладали на вуглець-13 спектри перед перетворенням Фур'є. Хімічні зсуви вказані за шкалою TMS з використанням карбонільного вуглецю гліцину (176,03 м.ч.) як вторинний стандарт. Фіг. 2 ілюструє вуглець-13 CPMAS ЯМР спектр твердого стану для кристалічної форми I. Форма I демонструє характеристичні піки, що відповідають хімічним зсувам, представленим нижче в Таблиці 10:

10

15

Таблиця 10

Пік (м.ч.)	Відносна інтенсивність
120,1	100
31,2	76
17,1	73
43,5	71
41,6	71
29,4	68
58,5	67
71,4	66
28,7	64
42,5	64
138,3	60
143,6	58

20

Диференціальна скануюча калориметрія:

DSC дані одержували з використанням пристрою TA Instruments DSC 2910 чи еквівалентного. Зразок масою від 2 до 6 мг відважували в чашу і закривали кришкою. Цю чашу потім загвинчували і поміщували в положення для зразка в калориметричну ямку. Порожню чашу поміщували в контрольне положення. Калориметричну ямку закривали і через ямку пропускати потік азоту. Програму нагрівання встановлювали таким чином, щоб нагрівати зразок зі швидкістю нагрівання 10°C/хв до температури приблизно 250°C. Програму нагрівання запускали. Коли експеримент завершувався, дані аналізували з використанням програми DSC аналізу, що міститься в системній програмі. Температурні події інтегровані між точками температури, що є базовою лінією, яка вище і нижче температурної межі, в якій спостерігаються температурні події. Представлені дані являють собою початкову температуру, пік температури і ентальпію. Фіг. 4 ілюструє криву диференціальної скануючої калориметрії для кристалічної форми I.

25

30

Термогравіметричний Аналіз:

TG дані одержували з використанням пристрою Perkin Elmer model TGA 7. Експерименти здійснювали під потоком азоту і з використанням швидкості нагрівання 10°C/хв до максимальної температури приблизно 250°C. Після автоматичного тарування ваг, 5-20 мг зразка додавали в платинову чашу, піч включали і починали програму нагрівання. Маса/температура дані збирали автоматично з використанням вказаного пристрою. Аналіз результатів здійснювали, вибираючи Дельта Y функцію в програмі пристрою, вибираючи температури, між якими варто розраховувати втрату маси. Втрата маси вказана аж до початку розкладання/випаровування. Фіг. 3 ілюструє криву термогравіметричного аналізу для кристалічної форми I.

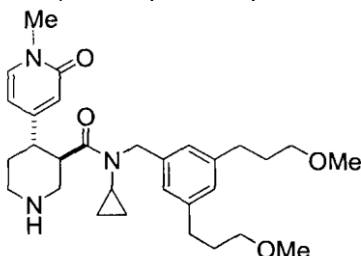
Чистота: Чистоту можна поліпшити, якщо це бажано, шляхом суспендування в ізопропанолі.

Речовини	Молекулярна маса	Еквів.	Молі	Кількість
HCl сіль	566,96	1,0	16,74	9,491 кг
IPA (d = 0,786)				178 кг

HCl сіль (9,491 кг) суспендували в ізопропанолі (149 кг, 190 л). Суспензію нагрівали до 68°C протягом 2 годин, потім охолоджували до 20°C протягом 1 години, потім фільтрували, промиваючи ізопропанолом (38 л, 29 кг). Тверду речовину сушили у вакуумі при 40°C із продуванням N₂, з одержанням продукту (8,203 кг) з виходом 86%.

Приклад 86

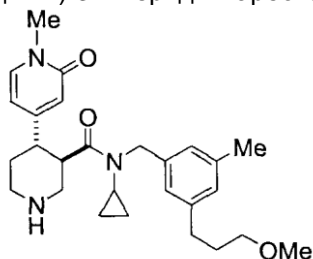
транс-N-[3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 77 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 510.

Приклад 87

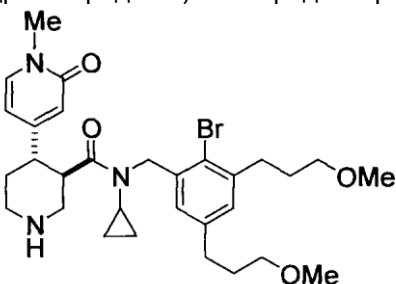
транс-N-циклопропіл-N-[3-(3-метоксипропіл)-5-метилбензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 78 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 452.

Приклад 88

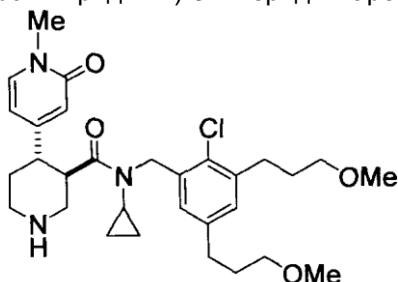
транс-N-[2-бром-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 79 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 589.

Приклад 89

- 5 транс-N-[2-хлор-3,5-біс(3-метоксипропіл)бензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

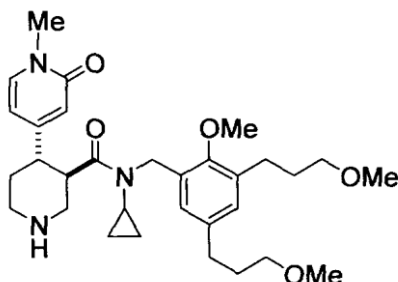


Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 80 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 544.

- 10 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 0,62-0,68 (м, 1H), 0,74-0,79 (м, 1H), 0,82-0,90 (м, 2H), 1,63-1,93 (м, 8H), 2,46-2,55 (м, 2H), 2,55-2,61 (шир.м, 1H), 2,72-2,89 (м, 4H), 3,05 (дт, J=10,1, 5,5 Гц, 1H), 3,22 (шир.м, 1H), 3,32-3,37 (м, 9H), 3,38 (т, J=12 Гц, 1H), 3,50-3,58 (м, 4H), 4,23 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,70 (д, J=13,5 Гц, 1H), 6,12 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,18 (д, J=7,0 Гц, 1H). Людський ренін ІK₅₀ (буфер): 0,2 нМ. Людський ренін ІK₅₀ (плазма): 0,5 нМ.

Приклад 90

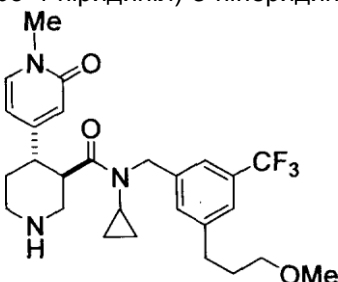
- 15 транс-N-циклопропіл-N-[2-метокси-3,5-біс(3-метоксипропіл)-бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



- 20 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 81 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 540.

Приклад 91

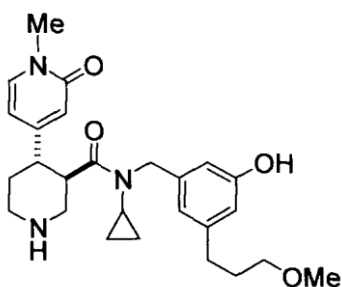
- 25 транс-N-циклопропіл-N-[3-(3-метоксипропіл)-5-(трифторметил)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 82 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 506.

30 Приклад 92

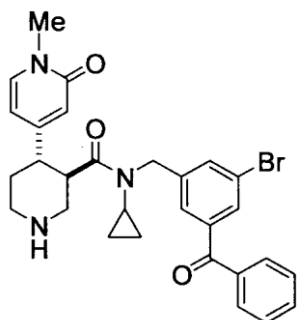
- транс-N-циклопропіл-N-[3-гідрокси-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 83 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI⁺, M+H): 454.

5 Приклад 93

транс-N-(3-Бензоїл-5-бромбензил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



10 Стадія 1: транс-трет-бутил 3-[[[(3-бром-5-йодбензил)(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилат

До ДМФА (0,1 М) розчину транс-1-[[[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбонової кислоти (1 екв., Приклад 1, Стадія 6), основи Хуніга (3 екв.) і Аміну 84 (1 екв.) порціями додавали гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурунію (1,2 екв.). Одержаний реакційний розчин перемішували при 15 кімнатній температурі протягом 48 годин. Одержаний жовтий розчин розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали 10% водним розчином HCl, 1н водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічний екстракт потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням червонувато-оранжевого масла. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 97:3 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

20 Стадія 2: транс-трет-бутил 3-[[[(3-бензоїл-5-бромбензил)(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину 1,5-біс(броммагній)пентану (1,0 екв.) у ТГФ (0,05 М) при -78°C додавали розчин CuCN·2LiCl, одержаний з CuCN (1,0 екв.) і LiCl (2,0 екв.), у ТГФ (0,9 М відносно CuCN). Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин транс-трет-бутил 3-[[[(3-бром-5-йодбензил)(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилату (1,0 екв.) з попередньої стадії в ТГФ (0,2 М) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Наприкінці додавали бензоїлхлорид (1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години. Реакційну суміш гасили шляхом 30 додавання води і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 2:98 (об/об)→15:85 (об/об) MeOH:CH₂Cl₂) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла.

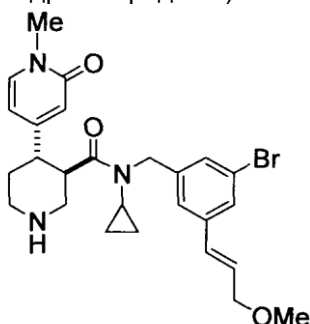
35 Стадія 3: транс-N-(3-Бензоїл-5-бромбензил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,1 М) транс-трет-бутил 3-[[[(3-бензоїл-5-бромбензил)(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Після 40 видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH.

Елюювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI+, M+H): 548.

Приклад 94

5 транс-N-{3-бром-5-[(1 E)-3-метокси-1-пропен-1-іл]бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-трет-бутил 3-[[{3-бром-5-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензил}(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

10 Із суміші транс-трет-бутил 3-[[{3-бром-5-йодбензил}(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилату (1,0 екв., Приклад 93, Стадія 1), 2-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,2 екв.), карбонату натрію (4,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (0,1 екв.) у діоксані (0,1 М) декілька разів відкачували газ і знову наповнювали азотом. Суміш перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 2

15 годин. Одержану чорну суспензію розбавляли насиченим сольовим розчином і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→4:96 (об/об) 2 М NH₃ у MeOH: EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-оранжевого масла.

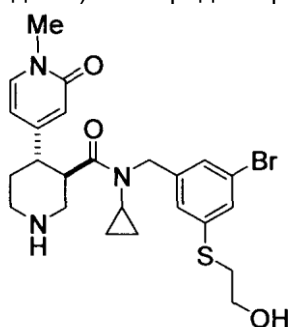
20 Стадія 2: транс-N-{3-бром-5-[(1E)-3-метокси -1-пропен-1-іл]бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,1 М) транс-трет-бутил 3-[[{3-бром-5-[(1E)-3-метоксипроп-1-ен-1-іл]бензил}(циклопропіл)аміно]-карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.).

25 Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Після видалення летких компонентів у вакуумі, одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елюювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI+, M+H): 516.

30 Приклад 95

транс-N-{3-бром-5-[(2-гідроксіетил)тіо]бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



35 Стадія 1: транс-трет-бутил 3-[[{3-бром-5-[(2-гідроксіетил)тіо]бензил}(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину транс-трет-бутил 3-[[{3-бром-5-йодбензил}(циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1-піперидинкарбоксилату (1,0 екв., Приклад 93, Стадія 1) у ДМФА (0,3 М) додавали мідну бронзу (1,1 екв.) і 2,2'-дитіодіетанол (0,6 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 24 годин, охолоджували і розбавляли за допомогою EtOAc.

Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, фільтрували через целіт і нерозчинені речовини додатково промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат, одержаний таким чином, послідовно промивали 3:1 (об/об) суміш концентрованого NH₄OH:насичені водного розчину NH₄Cl, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над

5 MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc→4:96 (об/об) 2 М NH₃ у MeOH:EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

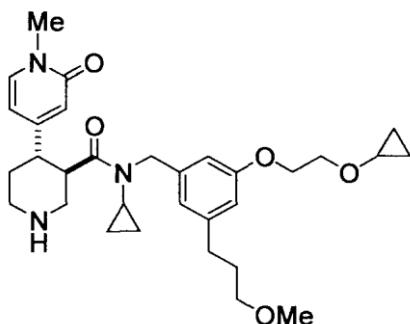
Стадія 2: транс-N-{3-бром-5-[(2-гідроксіетил)тіо]бензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

10 До CH₂Cl₂ розчину (0,1 М) транс-трет-бутил 3-[[3-бром-5-[(2-гідроксіетил)тіо]бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на

15 SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 90:10 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елюювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI⁺, M+H): 520.

Приклад 96

20 транс-N-циклопропіл-N-[3-[2-(циклопропілокси)етокси]-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: транс-трет-бутил 3-((циклопропіл[3-[2-(циклопропілокси)етокси]-5-(3-метоксипропіл)бензил]аміно)карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

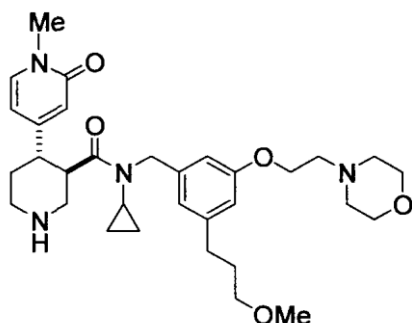
25 До розчину транс-трет-бутил 3-((циклопропіл[3-гідрокси-5-(3-метоксипропіл)бензил]аміно)карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1,0 екв., Приклад 92) у ДМФА (0,1 М) додавали карбонат цезію (2 екв.), йодид натрію (0,05 екв.) і (2-хлоретокси)циклопропан (3 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 22 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 95:5 (об/об) CH₂Cl₂:MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

35 Стадія 2: транс-N-циклопропіл-N-[3-[2-(циклопропілокси)етокси]-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,1 М) транс-трет-бутил 3-((циклопропіл[3-[2-(циклопропілокси)етокси]-5-(3-метоксипропіл)бензил]аміно)карбоніл)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елюювання цією же системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI⁺, M+H): 538.

45 Приклад 97

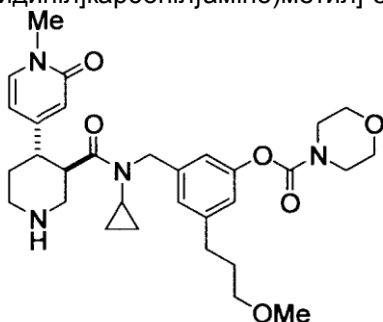
транс-N-циклопропіл-N-{3-(3-метоксипропіл)-5-[2-(4-морфолініл)етокси]бензил}-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 96, але використовуючи 4-(2-хлоретил)морфолін як алкілюючий реагент на стадії 1. MS (ESI+, M+H): 567.

Приклад 98

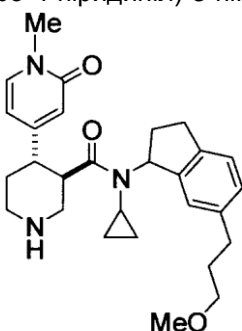
- 5 Транс-3-[(Циклопропіл{[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидиніл]карбоніл}аміно)метил]-5-(3-метоксипропіл)феніл 4-морфолінкарбоксилат



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 96, але використовуючи морфолін-4-карбоніл хлорид як алкілюючий реагент, триетиламін як основу і DMAP як каталізатор на стадії 1. MS (ESI+, M+H): 567.

Приклад 99

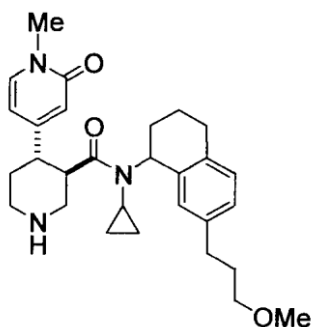
- 10 транс-N-циклопропіл-N-[6-(3-метоксипропіл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



- 15 Одержували у вигляді суміші діастереомерів відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 85 як вихідну речовину. MS (ESI+, M+H): 464. Далі ці два діастереомери можна розділити за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ перед видаленням захисної групи BOC.

Приклад 100

- 20 транс-N-циклопропіл-N-[7-(3-метоксипропіл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

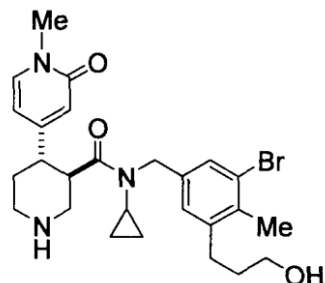


Одержували у вигляді суміші діастереомерів відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 86 як вихідну речовину. Далі ці два діастереомери можна розділити за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ перед видаленням захисної групи ВОР.

5 Діастереомер А: MS (ESI+, M+H): 478. Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,3 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 1,2 нМ. Діастереомер В: MS (ESI+, M+H): 478. Людський ренін IK_{50} (буфер): 3,6 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 16,2 нМ.

Приклад 101

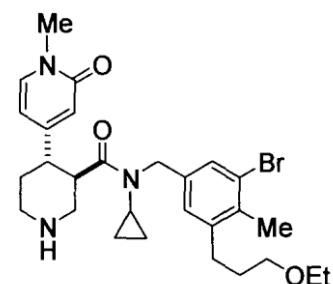
10 транс-N-[3-бром-5-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 87 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+Na): 538.

15 Приклад 102

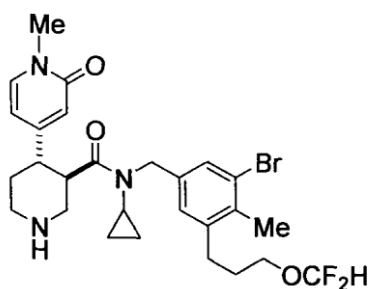
транс-N-[3-бром-5-(3-етоксипропіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



20 Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 88 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 544.

Приклад 103

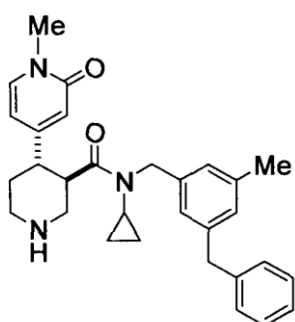
транс-N-[3-бром-5-[3-(дифторметокси)пропіл]-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 89 як вихідну речовину і здійснюючи промотоване бромідом цинку(II) видалення захисної групи ВОС, як описано в Прикладі 14, Стадія 8. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 566. Людський ренін IK_{50} (буфер): 0,3 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 1,4 нМ.

Приклад 104

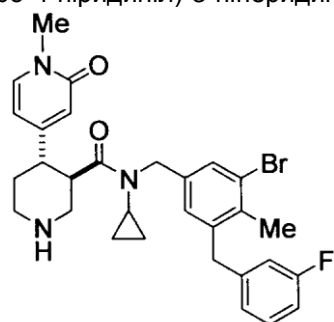
транс-N-(3-Бензил-5-метилбензил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 90 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 470. Людський ренін IK_{50} (буфер): 7,5 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 21 нМ.

Приклад 105

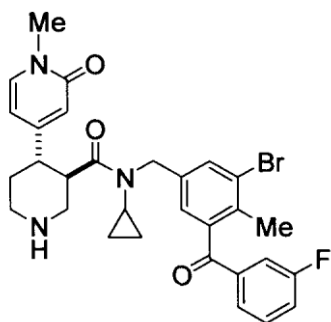
транс-N-[3-бром-5-(3-фторбензил)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 91 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 566.

Приклад 106

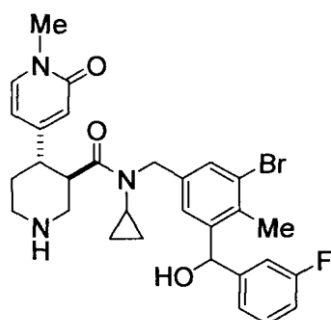
транс-N-[3-бром-5-(3-фторбензоіл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, але використовуючи Амін 92 як вихідну речовину. Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI+, M+H): 582.

5 Приклад 107

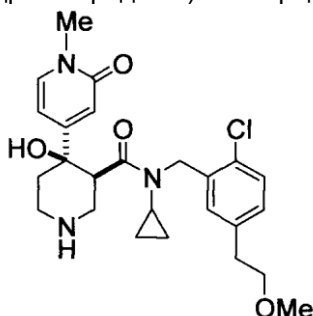
транс-N-{3-бром-5-[(3-фторфеніл)(гідроксил)метил]-4-метилбензил}-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



10 До MeOH (0,09 M) розчину транс-N-[3-бром-5-(3-фторбензоїл)-4-метилбензил]-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидин-карбоксаміду (1 екв., Приклад 106) додавали борогідрид натрію (1,4 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім леткі компоненти видаляли у вакуумі. До одержаного залишку обережно додавали 10% водний розчин HCl, з наступним додаванням 1н водного розчину NaOH, щоб рівень pH кінцевого розчину був ~ 10. Після екстракції за допомогою EtOAc об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Додаткове очищення методом колонкової хроматографії (SiO₂, 93:7 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 M NH₃ у MeOH) давало вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереомерів. MS (ESI+, M+H): 584.

Приклад 108

20 транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: трет-бутил 3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат

25 1-трет-бутил 3-етил 4-оксо-1,3-піперидиндикарбоксилат (1 екв.), Амін 4 (1 екв.) і DMAP (0,2 екв.) нагрівали при 140°C протягом 5 годин. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 95:5→3:7 (об/об) Hex:EtOAc) з наступним переключенням на 9:1 (об/об) Hex:Et₂O давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

30 Стадія 2: трет-бутил транс-4-[2-(бензилокси)-4-піридиніл]-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]-карбоніл]-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат

До ТГФ розчину (0,05 М) Арену 4 додавали при -78°C н-бутиллітій (2,5 М розчин у гексані, 2,1 екв.). Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали твердий бромід магнію (2,5 екв.) однією швидкою порцією й одержану суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш потім повільно нагрівали до 0°C протягом 30 хвилин і додавали трет-бутил

3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (1 екв.) з попередньої стадії у вигляді розчину в ТГФ. Реакційну суміш потім перемішували при 0°C протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl і простого ефіру. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 96:4→93:7 (об/об) ацетон:толуол) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3: трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-гідрокси-4-(2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

До розчину трет-бутил транс-4-[2-(бензилокси)-4-піридиніл]-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)-аміно]карбоніл]-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,08 М) додавали паладій (10% мас./мас. на вуглеці, 0,5 екв.) і оцтову кислоту (1,1 екв.). Одержану суспензію перемішували в атмосфері водню протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили дихлорметаном і нерозчинені речовини видаляли фільтруванням через шар целіту. Концентрування фільтрату, одержаного таким чином, давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 4: трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

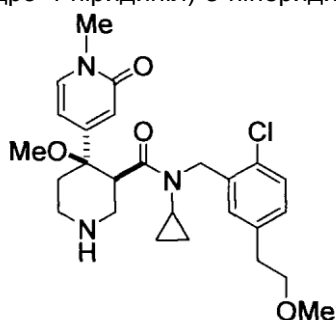
До метанольного розчину (0,1 М) трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-гідрокси-4-(2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали при 0°C NaOH (2н водний розчин, 3 екв.) і диметилсульфат (3 екв.). Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між водою і дихлорметаном. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO₂, 96:3 (об/об) CH₂Cl₂:MeOH) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 5: транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH₂Cl₂ розчину (0,05 М) трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO₂ колонку, заповнену насадочним матеріалом 94:6 (об/об) CH₂Cl₂: 2,0 М NH₃ у MeOH. Елюювання цієї ж системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI+, M+H): 474.

Приклад 109

транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Стадія 1: трет-бутил транс-4-[2-(бензилокси)-4-піридиніл]-3-[[[2-хлор-5-(2-метилоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]-карбоніл]-4-метокси-1-піперидинкарбоксилат

До ДМФА розчину (0,18 М) трет-бутил транс-4-[2-(бензилокси)-4-піридиніл]-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (1 екв., Приклад 108, Стадія 2) додавали гідрид натрію (1,2 екв.) і йодометан (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли простим ефіром і водою. Органічний шар відділяли і промивали додатково водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 3:2 (об/об) Нех:EtOAc→EtOAc) давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-метокси-4-(2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

До розчину трет-бутил транс-4-[2-(бензилокси)-4-піридиніл]-3-[[[2-хлор-5-(2-метилоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-метокси-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії в EtOAc (0,1 М) додавали паладій (10% мас./мас. на вуглеці, 0,5 екв.) і оцтову кислоту (1,1 екв.). Одержану суспензію перемішували в атмосфері водню протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили дихлорметаном і нерозчинені речовини видаляли фільтруванням через шар целіту. Концентрування фільтрату, одержаного таким чином, давало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3: трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилат

До метанольного розчину (0,07 М) трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-метокси-4-(2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали при 0°C NaOH (2н водний розчин, 3 екв.) і диметилсульфат (4 екв.). Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Леткі компоненти потім видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між водою і дихлорметаном. Водний шар відділяли і зворотно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти додатково промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення одержаного таким чином неочищеного продукту методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 96:3 (об/об) CH_2Cl_2 :MeOH) давало вказану в заголовку сполуку.

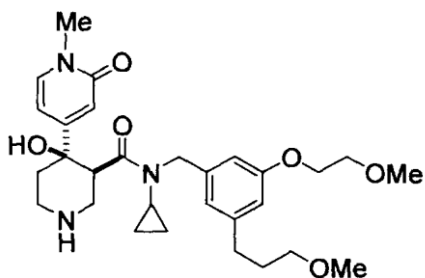
Стадія 5: транс-N-[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил]-N-циклопропіл-4-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід

До CH_2Cl_2 розчину (0,05 М) трет-бутил транс-3-[[[2-хлор-5-(2-метоксіетил)бензил](циклопропіл)аміно]карбоніл]-4-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-1-піперидинкарбоксилату (1 екв.) з попередньої стадії додавали HCl (4,0 М розчин у діоксані, 30 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення летких компонентів у вакуумі, одержаний залишок безпосередньо завантажували на SiO_2 колонку, заповнену насадочним матеріалом 94:6 (об/об) CH_2Cl_2 : 2,0 М NH_3 у MeOH. Елюювання цієї ж системою розчинника давало вказану в заголовку сполуку. MS (ESI+, M+H): 488.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ (м.ч.) 0,77-1,03 (м, 4H), 2,22-2,36 (м, 2H), 2,52-2,59 (шир.м, 1H), 2,74-2,85 (шир.м, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,12-3,17 (шир.м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,32-3,37 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,53 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,91 (шир.с, 1H), 4,53 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=7,0$ Гц, 1H). Людський ренін IK_{50} (буфер): 1,3 нМ. Людський ренін IK_{50} (плазма): 3,2 нМ.

Приклад 110

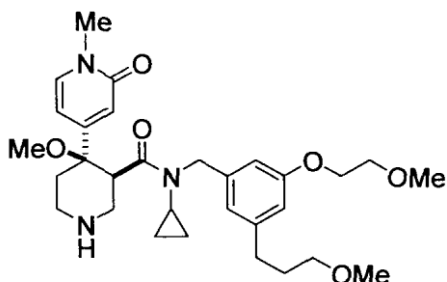
Транс-N-циклопропіл-4-гідрокси-N-[3-(2-метоксіетокси)-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 108, але використовуючи Амін 11 як вихідну речовину. MS (ESI+, M+H): 514.

Приклад 111

5 Транс-N-циклопропіл-4-метокси-N-[3-(2-метоксіетокси)-5-(3-метоксипропіл)бензил]-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксамід



Одержували відповідно до процедури, описаної в Прикладі 109, але використовуючи Амін 11 як вихідну речовину. MS (ESI+, M+H): 528.

Приклад 112

10 Аналіз, що демонструє біологічну активність

Інгібування людського рекомбінантного реніну

Людський рекомбінантний ренін (Proteos) у 50 мм MOPS pH 7,4, 100 мм NaCl, 0,002% Tween 20 при кінцевій концентрації 100 пм інкубували з інгібіторами з 50-кратно концентрованого ДМСО розчину і 6 мкм внутрішньо-блокованого флуоресцентного пептиду: DNP-Lys-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-D,L-Amp (SEQ ID NO: 1); Paschalidou K. et al, Biochem J., 2004, 382, 1031). Реакції здійснювали в Costar 384-ямковому чорному планшеті (#3573) при 37°C протягом 3 годин. Флуоресценцію вимірювали в точках часу 0 і 3 години з використанням пристрою для зчитування планшетів SpectraMax Gemini EM, встановленого на довжину хвилі збудження 328 нМ і 388 нМ. Фонову флуоресценцію в точці часу t=0 віднімали з показань у точці часу t=3 години. Інгібіторну активність сполук виражали як IK_{50} .

Інгібування реніну в плазмі людини

Людську EDTA-зібрану плазму швидко відтавали в теплій воді і центрифугували при 2900 g протягом 15 хвилин при 4°C. Супернатант збирали і додавали рекомбінантний ренін (Proteos) при кінцевій концентрації 1 нМ. Плазму переносили в чорний 384-ямковий планшет Costar (#3573). Інгібітори реніну додавали з 17,5-кратно концентрованого ДМСО розчину і пре-інкубували при 37°C протягом 10 хвилин. Внутрішньо-блокований флуоресцентний пептид QXL520™-Lys-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Lys (5-FAM) (Anaspec) розводили в 3М трис pH 7,2, 200 мм EDTA і додавали до плазми. Кінцеві концентрації складали: 6 мкМ субстрату, 342 мМ трис, 23 мМ EDTA. Планшет інкубували при 37°C протягом 1 години. Планшет зчитували з використанням пристрою для зчитування планшетів SpectraMax Gemini EM, встановленого на довжину хвилі збудження 490 нМ і довжину хвилі емісії 520 нМ, у точках часу 0 і 1 година. Фонову флуоресценцію в точці часу t=0 віднімали з показань у точці часу t=1 година. Інгібіторну активність сполук виражали як IK_{50} .

In vivo тваринна модель

35 Самок трансгенних щурів із двома трансгенами закуповували в RCC Ltd, Füllingsdorf, Switzerland. Усіх тварин поміщували в однакових умовах, і вони мали вільний доступ до звичайного гранульованого корму для гризунів і води. Щурів спочатку обробляли еналаприлом (1 мг/кг/день) протягом 2 місяців. Після приблизно двох тижнів після припинення обробки еналаприлом трансгенні щури з двома трансгенами ставали гіпертензивними, і середній артеріальний кров'яний тиск у них досягав значення в межах 160-170 мм рт.ст.

40 Імплантація датчика тиску - Щурів анестезували сумішшю 90 мг/кг Кетамін-HCl (Ketavet, Parke-Davis, Berlin FRG) і 10 мг/кг ксилазину (Rompun, Bayer, Leverkusen, FRG) інтраперитонеально. Датчик тиску імплантували в асептичних умовах у перитонеальну порожнину з дистанційним катетером, поміщеним у низхідну аорту нижче ниркових артерій, повернутих нагору. Датчик пришивали до абдомінальної мускулатури і шкіру закривали.

45 Система телеметрії – Телеметричні пристрої одержували від Data Sciences (St. Paul, MN). Імплантований датчик складався з заповненого рідиною катетера (діаметр 0,7 мм, довжина 8 см; модель TA11PA-C40), з'єданого з високостабільним низькопровідним трансдуктором вимірюваного тиску напруги, що вимірював абсолютний артеріальний тиск щодо вакууму, і радіочастотного трансмітера. Кінчик катетера був заповнений в'язким гелем, що перешкоджав рефлюксу крові, і був покритий антитромбогенною плівкою для інгібування тромбоутворення.

Імпланти (довжина=2,5 см, діаметр=1,2 см) важили 9 г і мали типовий термін служби батарейок 6 місяців. Приймаюча платформа (RPC-1, Data Sciences) з'єднувала радіосигнал з оцифрованими вхідними даними, що посилали на персональний комп'ютер (Compaq, deskpro). Дані артеріального тиску калібрували з використанням даних тиску навколишнього середовища як стандарту (APR-I, Data Sciences). Дані систолічного, середнього і діастолічного кров'яного тиску виражали в міліметрах ртутного стовпчика (мм рт.ст.).

Гемодинамічні вимірювання - Трансгенним щурам із двома трансгенами з імплантованими датчиками тиску вводили через шлунковий зонд або носій 10 мг/кг випробовуваної речовини (n=6 на групу) і постійно контролювали середній артеріальний кров'яний тиск. Ефект випробовуваної речовини виражали як максимальне зниження середнього артеріального тиску (MAP) у групі обробки проти контрольної групи.

Результати

Сполуки відповідно до даного винаходу були активними, показавши $IK_{50} < 1$ мкМ в обох аналізах з використанням ренінового буфера і плазми. Дані відносно деяких сполук представлені в прикладах вище.

Приклад 113

Дослідження на тваринах для порівняння перорального і черезшкірного введення випробовуваної сполуки, транс-N-({3-бром-4-метил-5-[3-(метилокси)пропіл]феніл}метил)-N-циклопропіл-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-піридиніл)-3-піперидинкарбоксаміду, у самок трансгенних щурів із двома трансгенами з імплантованими телеметричними датчиками

Використовували самок трансгенних щурів із двома трансгенами (щури з трансгенами людського реніну й ангіотензину (див., наприклад, Bohlender et al., J Am Soc Nephrol 11:2056 (2000)). Усіх тварин поміщували в однакових умовах, і вони мали вільний доступ до звичайного гранульованого корму для гризунів і воді. Щурів спочатку обробляли еналаприлом (1 мг/кг/день), починаючи з 3 тижневого віки і протягом 9 тижнів. Телеметричні датчики імплантували в період 2-4 тижні після припинення обробки еналаприлом. Після приблизно двох тижнів після припинення обробки еналаприлом трансгенні щури з двома трансгенами ставали гіпертензивними, і середній артеріальний кров'яний тиск у них досягав значення в межах 160-170 мм рт.ст.

Імплантація датчика тиску – Щурів анестезували з використанням ізофлурану (через інгаляцію, 2-3%). Датчик тиску імплантували в асептичних умовах у перитонеальну порожнину з дистанційним катетером, поміщеним у низхідну аорту нижче ниркових артерій, повернутих нагору. Датчик пришивали до абдомінальної мускулатури і шкіру закривали, щурів розміщували в індивідуальні клітки, поміщували на телеметричну приймаючу платформу для забезпечення збору даних кров'яного тиску в період відновлення після анестезії і після цього. Щурів поміщували в окремі клітки протягом усього періоду збору телеметричних даних.

Система телеметрії - Телеметричні пристрої одержували від Data Sciences (St. Paul, MN). Імплантований датчик складався з заповненого рідиною катетера (діаметр 0,7 мм, довжина 8 см; модель TA11PA-C40), з'єданого з високостабільним низькопровідним трансдуктором вимірюваного тиску напруги, що вимірював абсолютний артеріальний тиск відносно вакууму, і радіочастотного трансмітера. Кінчик катетера був заповнений в'язким гелем, що перешкоджав рефлюксу крові. Імпланти (довжина=2,5 см, діаметр=1,2 см) важили 9 г і мали типовий термін служби батарейок 6 місяців. Приймаюча платформа (RPC-1, Data Sciences) з'єднувала радіосигнал з оцифрованими вхідними даними, що посилали на персональний комп'ютер. Дані артеріального тиску калібрували з використанням даних тиску навколишнього середовища як стандарту (APR-I, Data Sciences). Дані систолічного, середнього і діастолічного кров'яного тиску виражали в міліметрах ртутного стовпчика (мм рт.ст.).

Аналіз телеметричних даних - Сигнали, прийняті приймачами, відцифровували протягом 10 секунд через кожні 5 хвилин, при 500 Гц. З цих сигналів одержували величину середнього артеріального тиску (MAP), систолічного і діастолічного кров'яного тиску (SBP і DPB), пульсового тиску (PP), визначали частоту серцевих скорочень (HR) і активність (ACT). Потім здійснювали усереднення даних на одну годину руху з використанням програми DSI аналізу. Дані потім передавали на Excel матрицю для статистичних розрахунків площ між кривими (ABC), максимального ефекту і тривалості зниження MAP.

Введення лікарського засобу - Для пероральної доставки, трансгенним щурам із двома трансгенами з імплантованими датчиками тиску вводили через шлунковий зонд один болюс носія (0,5% метоцел; 5 мл/кг) або випробовуваної речовини (30 мг/5 мл/кг) (n=5 на групу). Після введення щура повертали в його клітку. Дані кров'яного тиску збирали аж до 5 днів після перорального введення.

Для черезшкірної доставки, трансгенним щурам із двома трансгенами з імплантованими датчиками тиску вводили шляхом однократного нанесення на виголену шкіру щура носія (250 мкл 100% ДМСО; n=4) або випробовуваної сполуки (10 мг у 250 мкл 100% ДМСО, тобто 33 мг/кг; n = 5). На щура чинили легку седативну дію з використанням анестезії 2,5% ізофлураном і на її спині виголювали ділянку 4 см. Тварину повертали в її клітку для відновлення після анестезії. Через двадцять чотири години щура піддавали легкій седативній дії з використанням анестезії 2,5% ізофлураном і виголену ділянку дезінфікували 3 рази етанолом.

Після випаровування етанолу на виголену ділянку наносили об'єм 250 мкл тільки 100% ДМСО або сполуки, розчиненої в 100% ДМСО розчині, з використанням мікропіпетки. Після повного випаровування ДМСО розчину (протягом 5 хвилин після нанесення) оклюзивну прозору водостійку плівку (OpSite) наносили на спину тварини по всій виголеній ділянці і на тварину надягали жакет. Ізофлуранову інгаляцію припиняли і тварину поміщували в окрему клітку для збору телеметричних даних. Дані кров'яного тиску збирали аж до 5 днів після нанесення сполуки/ДМСО розчину.

Результати, що ілюструють ефект випробовуваної речовини на MAP після пероральної і черезшкірної доставки, представлені на Фіг. 1 і в Таблиці 7 нижче.

Таблиця 7

Порівняння пероральної і черезшкірної доставки випробовуваної речовини на ABC, максимальне зниження MAP і тривалість зниження MAP.

Шлях	ABC _{36год} (мм рт.ст*годину)	Максимальне зниження MAP (мм рт.ст)	Тривалість (дні)
Пероральний	1143	57	2
Черезшкірний	514	30	1

Фармакокінетика, фармакодинаміка і біомаркери - Зразок крові (0,3 мл) брали з хвостової або яремної вени у dTGs тварин, використовуваних для телеметричних досліджень, у точках часу T₀, T_{6годин} і T_{24години} після пероральної доставки для визначення рівнів випробовуваної речовини і біодоступності (визначали як площу під кривою, або AUC) активної речовини в системному кровотоці.

Зразок крові (0,3 мл) брали з хвостової або яремної вени у dTG тварин, використовуваних для телеметричних досліджень, у точках часу T₀, T_{4години} і T_{24години} після черезшкірної доставки для визначення рівнів випробовуваної речовини і біодоступності (визначали як площу під кривою, або AUC) активної речовини в системному кровотоці.

Активність плазмового реніну (PRA) також вимірювали в точках часу T₀ і T_{4години}. Ефект випробовуваної речовини на PRA виражали як відсоток інгібування PRA у точці часу T_{4години} проти T_{0годин}. Ілюстративні результати представлені в Таблиці 8 нижче.

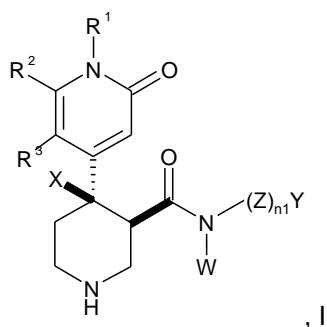
Таблиця 8

Порівняння біодоступності черезшкірної vs пероральної доставки випробовуваної речовини після пероральної vs черезшкірної доставки

Шлях	ABC _{24год} (мкМ*годину)	Інгібування PRA на час 4 години (%)
Пероральний	1,8	n.a.
Черезшкірний	2,9	98
n.a. = немає даних		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу (I)



де:

R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл;

R^2 і R^3 незалежно вибрані із групи, що включає: водень, C_1 - C_5 алкіл, C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений C_1 - C_5 алкокси;

W являє собою циклопропіл;

X вибраний із групи, що включає: OR^4 , R^4 , водень,

де R^4 вибраний із групи, що включає: водень, C_1 - C_5 алкіл;

Z являє собою C_1 - C_2 алкілен;

n_1 має значення 0 або 1;

Y являє собою

(i) шестичленне ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне моноциклічне кільце ("моноциклічне кільце") або

(ii) п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце, що є конденсованим з п'яти- або шестичленним насиченим або ненасиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем ("конденсоване кільце"),

де гетероциклічне кільце (кільця), вказане в (i) або (ii) містить 1-2 гетероатоми, які є N,

де гетероциклічне або карбоциклічне кільце (кільця), вказане в (i) або (ii) є необов'язково моно-, ди-, три-, тетразаміщеним, де кожний замісник незалежно вибраний із групи, що включає:

(1) галоген,

(2) -OH,

(4) оксо,

(5) $-C(=O)-R^6$,

(7) C_1 - C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(9) C_2 - C_5 алкеніл,

(12) C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(13) ціано,

(14) C_1 - C_5 ціано, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(15) $-OCF_3$,

(17) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(18) $-N(R^6)-(C_1-C_5\text{алкілен})-OR^8$,

(19) $-O-(C_1-C_5\text{алкілен})-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(20) $-S-(C_1-C_5\text{алкілен})-OR^8$,

(23) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-N(R^6)-C(=O)-(C_1-C_5\text{алкілен})-R^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(24) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-N(R^6)-C(=O)-OR^8$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(28) $-O-(C_1-C_5\text{алкілен})$ морфолін, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(29) $-OC(=O)$ морфолін,

(30) $-SR^8$,

(34) $-(C_1-C_5\text{алкілен})-C(R^6)_2-(R^8)$, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

(35) $-(R^9)_{0-1}R^{10}$,

(36) C_2 - C_5 алкеніл- OR^8 ,

де R^6 вибраний із групи, що включає: водень, C_1 - C_6 алкіл,

де R^8 вибраний із групи, що включає: водень, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл,

де алкільний замісник необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,

де R^9 вибраний із групи, що включає: $-C(H)(OH)-$, $-C(=O)-$, C_1 - C_5 алкілен,

де R^{10} являє собою шестичленне ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце, що необов'язково є заміщеним галогеном, -OH, C_1 - C_5 алкілом, ціано.

2. Сполука за п. 1, де моноциклічне або конденсоване кільце (кільця) Y (i) або (ii), відповідно, вибране з групи наступних:

Таблиця 3

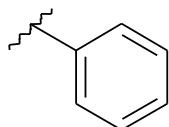
необов'язково моно-, ди-, три-, тетразаміщених, як описано в п. 1.

3. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$.

4. Сполука за п. 1, де R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, що включає: H, $-OCH_2OCH_3$ і $-CH_3$.

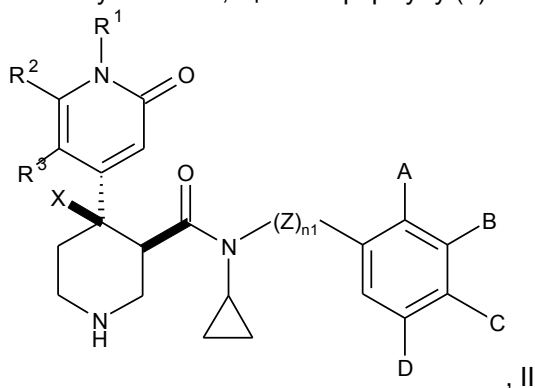
5. Сполука за п. 1, де $(Z)_{n1}$ являє собою $-CH_2-$ або зв'язок.

6. Сполука за п. 1, де Y являє собою



необов'язково моно-, ди-, три-, тетразаміщений, як описано в п. 1.

7. Сполука за п. 2, що має формулу (II)



де: A вибраний із групи, що включає:

(1) водень,

(2) галоген,

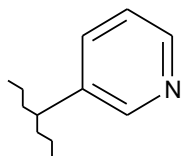
(3) C_1-C_5 алкіл,

(4) C_1-C_5 алкокси і

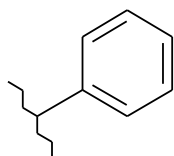
(5) $-S-(CH_2)_{0-3}-CH_3$,

де (3) і (4) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,
В вибраний із групи, що включає:

- (1) водень,
(2) галоген,
5 (3) C_1 - C_5 алкіл,
(4) C_1 - C_5 алкокси,
(5) -OH,
(6) -CF₃,
(7) -C(=O)-CH₃,
10 (8) -O-(C_1 - C_5 алкілен)-O-циклопропіл,
(9) -O-(C_1 - C_5 алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(10) -(C_1 - C_5 алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(11) -OC(=O)морфолін,
(12) -O-(C_1 - C_5 алкілен)морфолін,
15 (15)



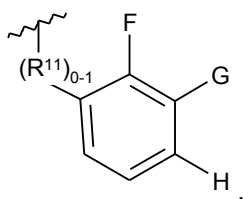
i
(16)



- 20 де (3), (4), (8), (9), (10), (12), (15) і (16) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,
С вибраний із групи, що включає:

- (1) водень,
(2) C_1 - C_5 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, і
(3) C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
25 D вибраний із групи, що включає:

- (1) водень,
(2) галоген,
(3) C_1 - C_5 алкіл,
(4) C_1 - C_5 алкокси,
30 (5) C_1 - C_5 ціано,
(6) C_2 - C_5 алкенілен-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(7) -(C_1 - C_5 алкілен)-N(H)-C(=O)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(8) -(C_1 - C_5 алкілен)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(9) -(C_1 - C_5 алкілен)-O-CHF₂,
35 (10) -(C_1 - C_5 алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(11) -O-(C_1 - C_5 алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
(12) -(C_1 - C_5 алкілен)-OH,
(13) -S-(C_1 - C_5 алкілен)-OH,
(14) -SCF₃,
40 (15) -N(H)-(C₁- C_5 алкілен)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃ і
(16)



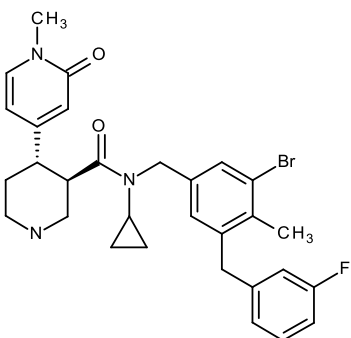
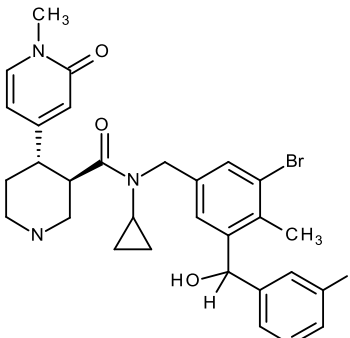
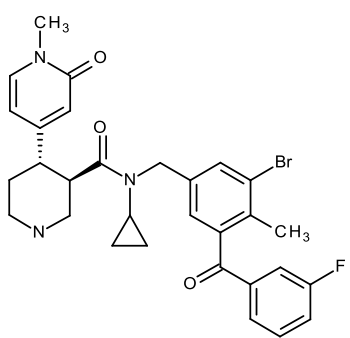
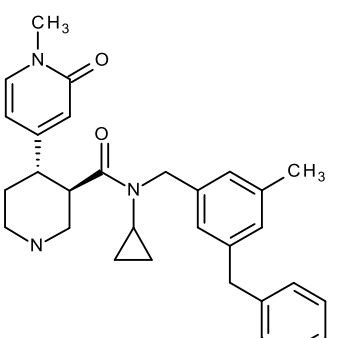
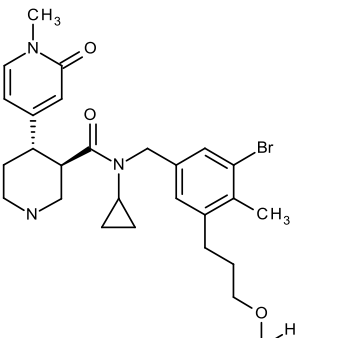
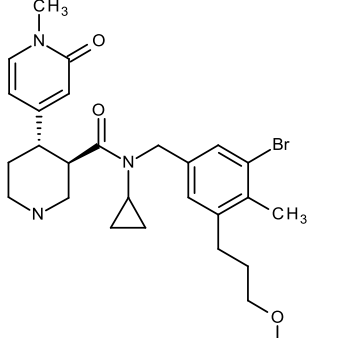
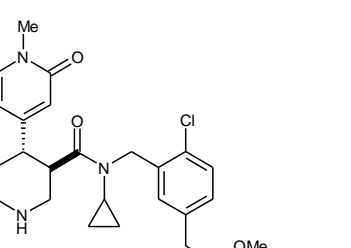
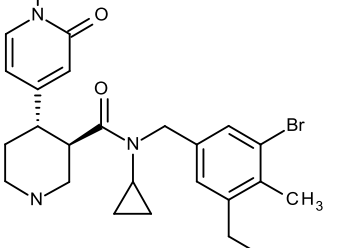
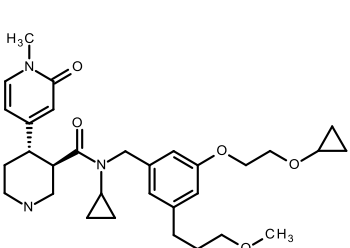
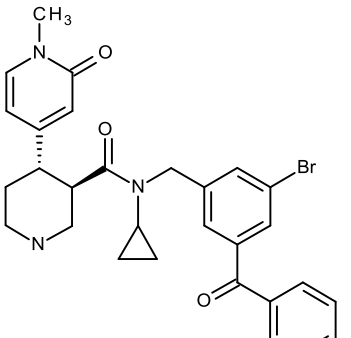
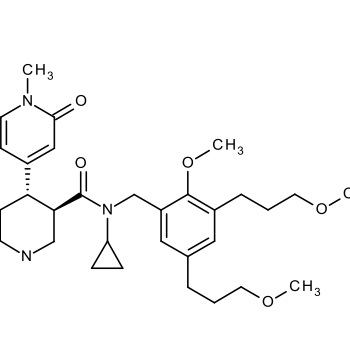
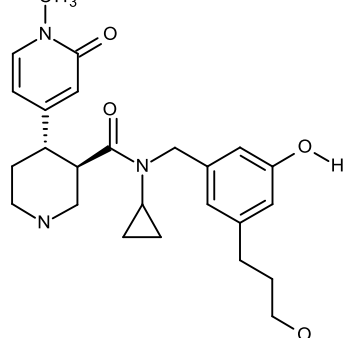
де F, G і H незалежно вибрані із групи, що включає: водень, галоген і C_1 - C_3 алкіл,
де R¹¹ вибраний із групи, що включає: -CH₂-, -C(H)(OH)- і -C(=O)-, і

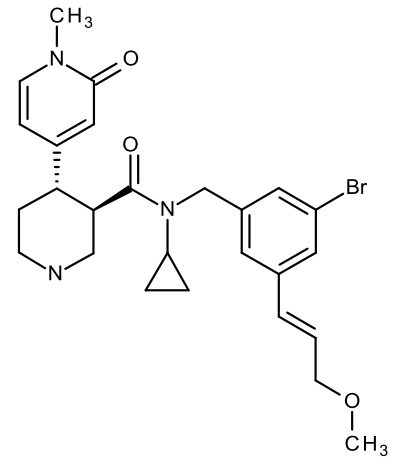
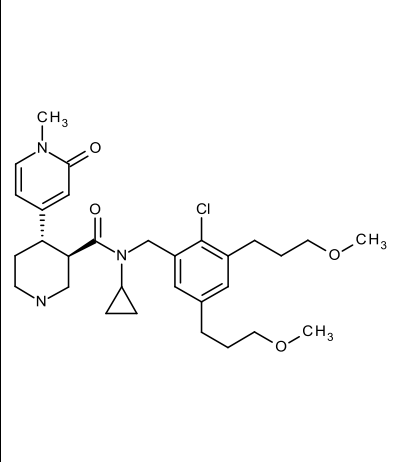
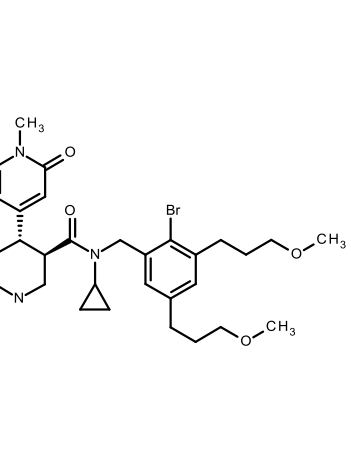
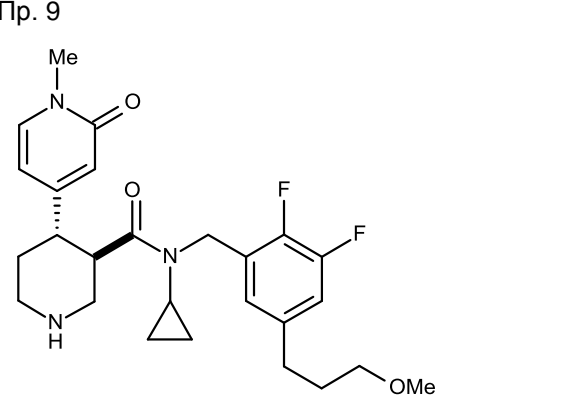
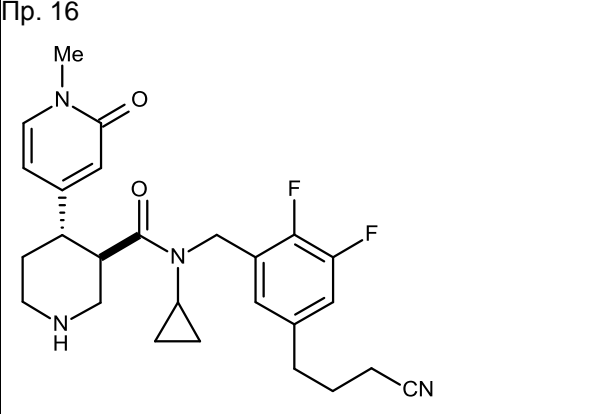
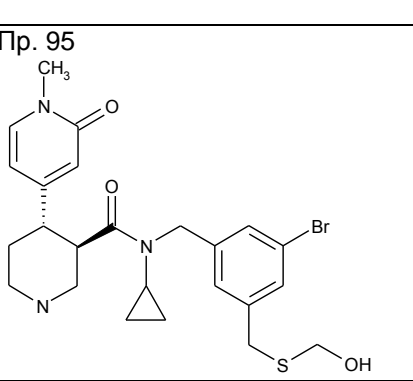
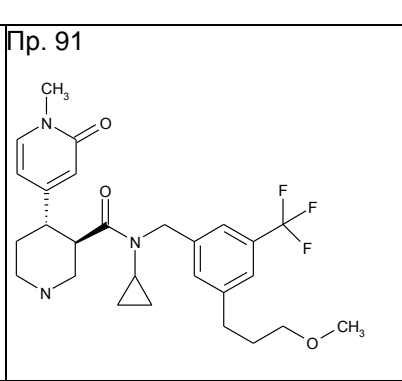
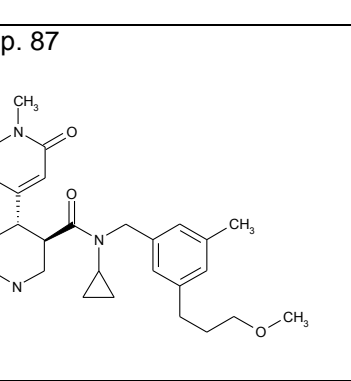
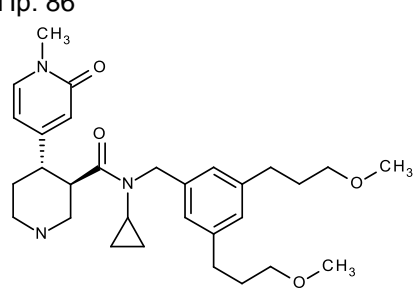
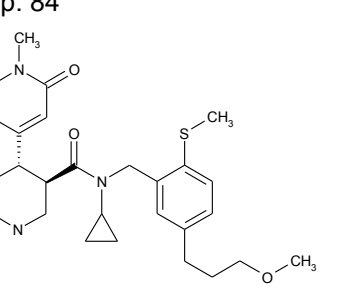
- 45 де (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12) необов'язково заміщені 1-3 атомами галогену,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи наступних:

Таблиця 4

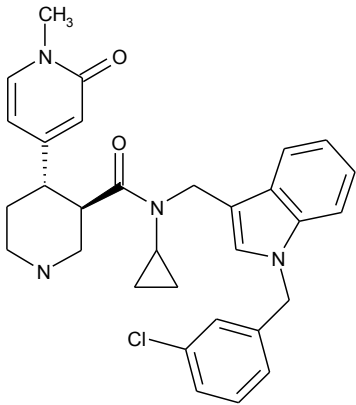
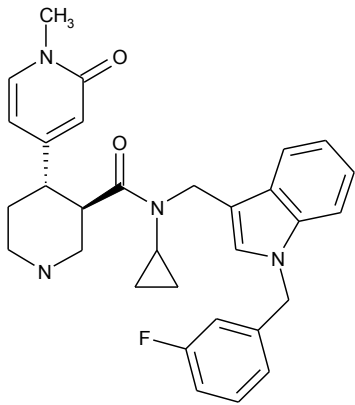
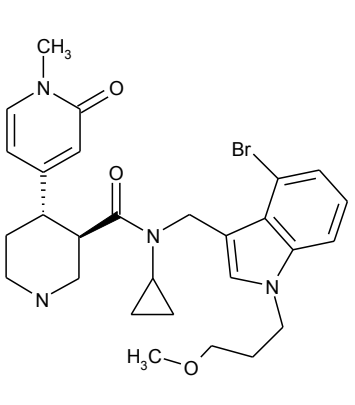
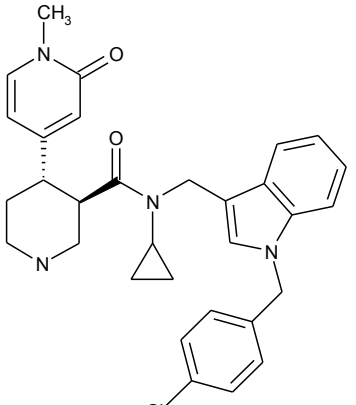
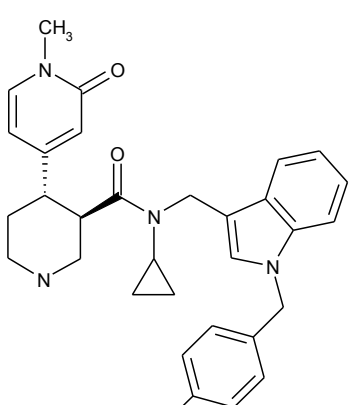
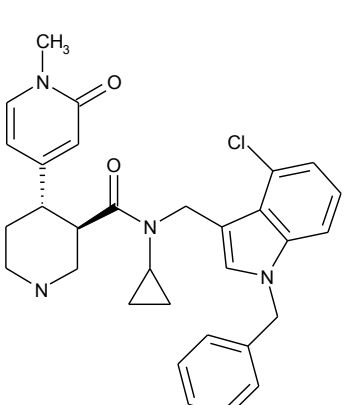
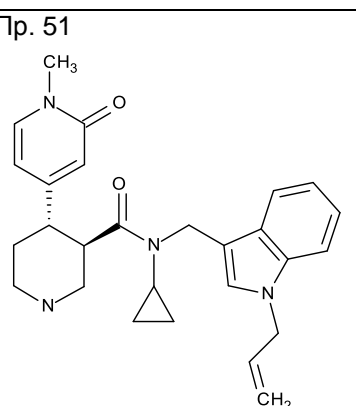
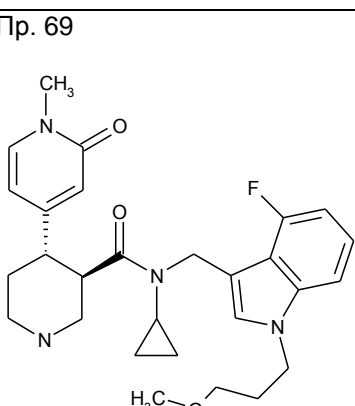
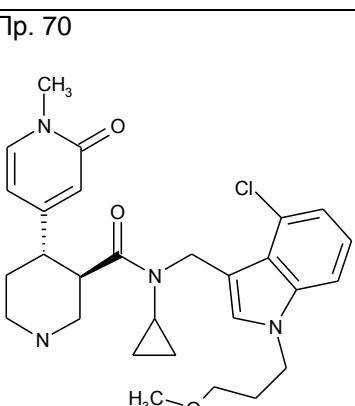
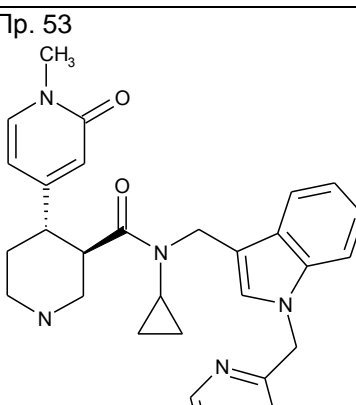
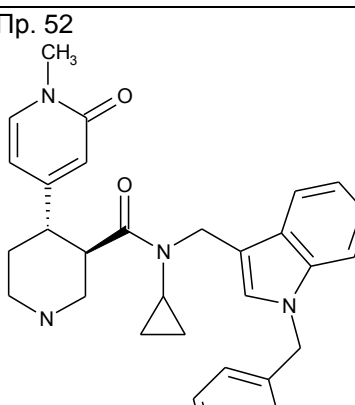
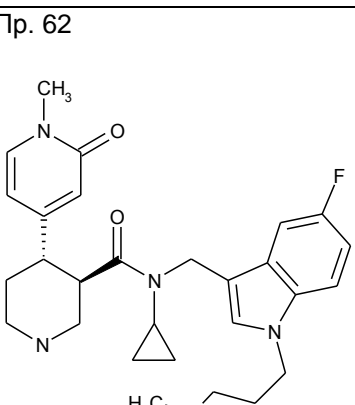
<p>Пр. 105</p> 	<p>Пр. 107</p> 	<p>Пр. 106</p> 
<p>Пр. 104</p> 	<p>Пр. 103</p> 	<p>Пр. 102</p> 
<p>Пр. 4</p> 	<p>Пр. 101</p> 	<p>Пр. 96</p> 
<p>Пр. 93</p> 	<p>Пр. 90</p> 	<p>Пр. 92</p> 
<p>Пр. 94</p>	<p>Пр. 89</p>	<p>Пр. 88</p>

		
<p>Пр. 9</p> 	<p>Пр. 16</p> 	
<p>Пр. 95</p> 	<p>Пр. 91</p> 	<p>Пр. 87</p> 
<p>Пр. 86</p> 	<p>Пр. 83</p>	<p>Пр. 84</p> 
<p>Пр. 85</p>	<p>Пр. 83</p>	<p>Пр. 11</p>

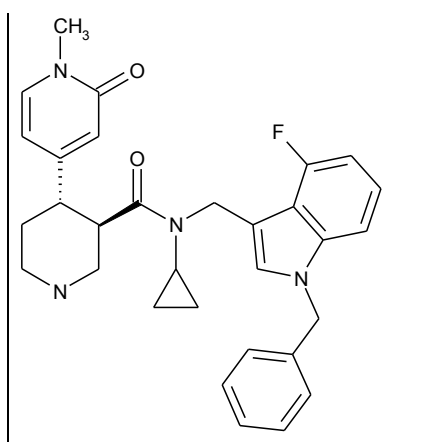
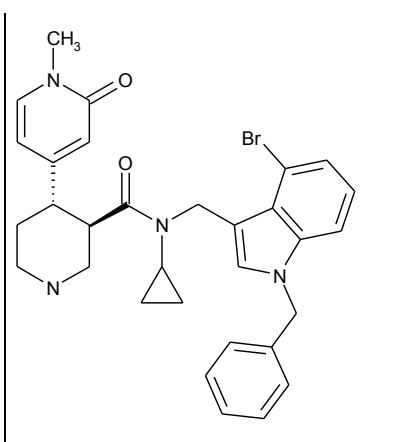
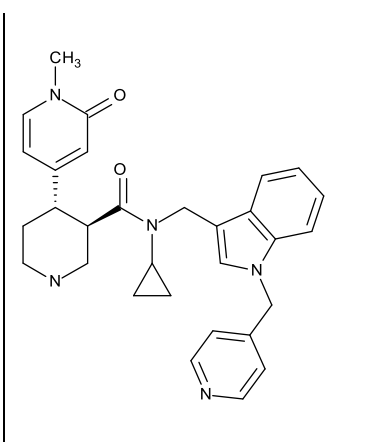
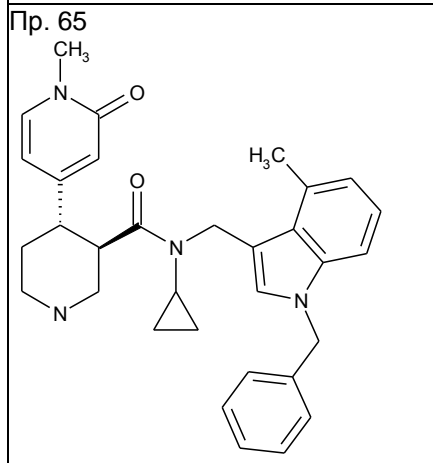
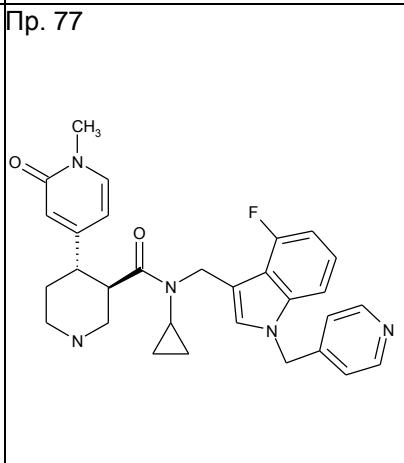
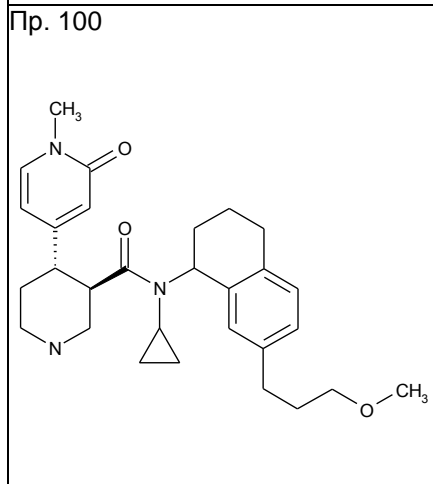
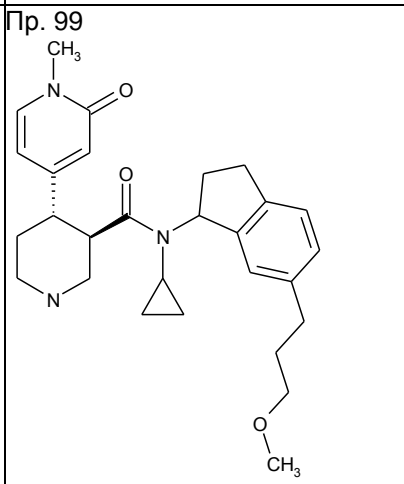
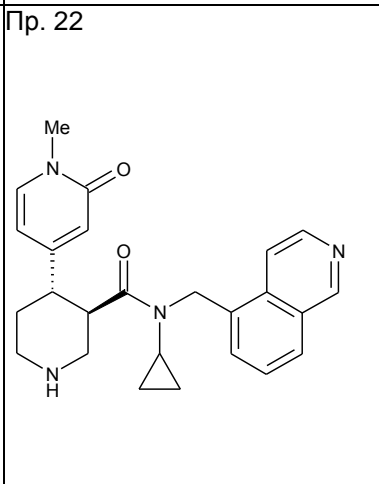
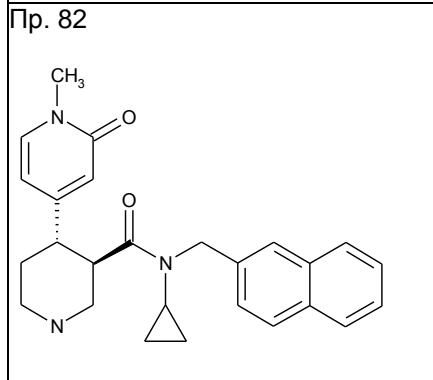
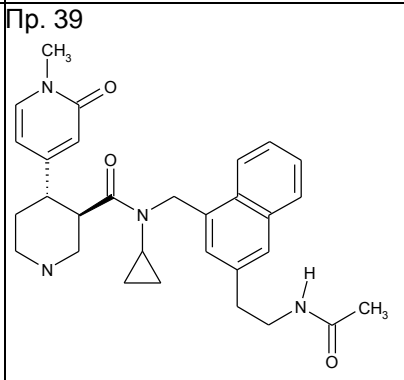
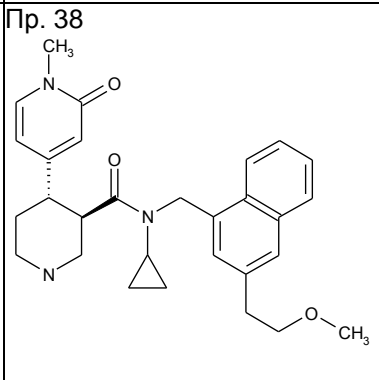
Пр. 40	Пр. 81	Пр. 80
Пр. 98	Пр. 97	Пр. 34
Пр. 33		Пр. 35
Пр. 31	Пр. 30	Пр. 78

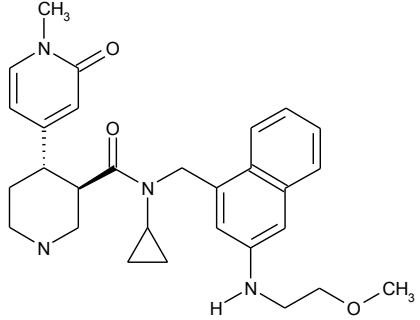
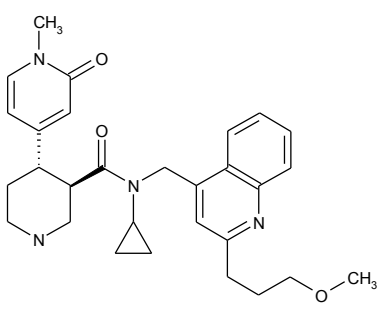
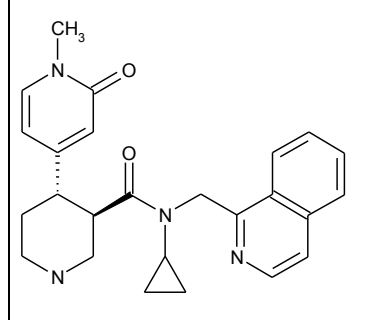
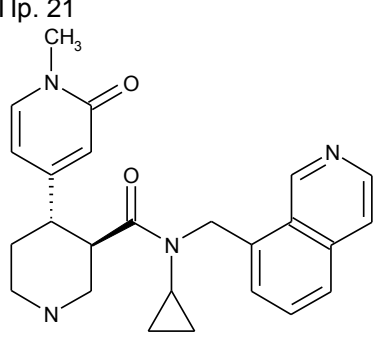
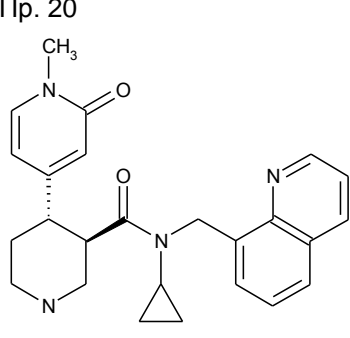
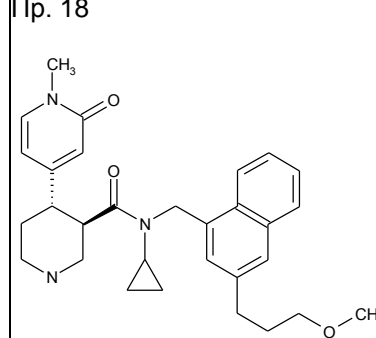
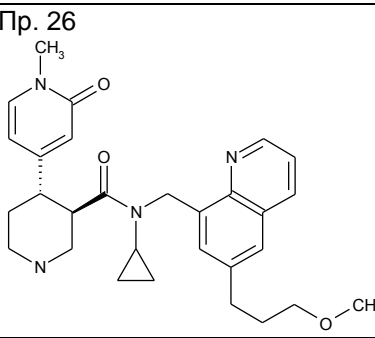
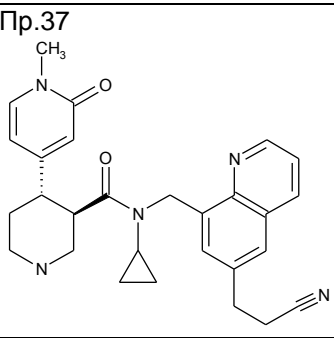
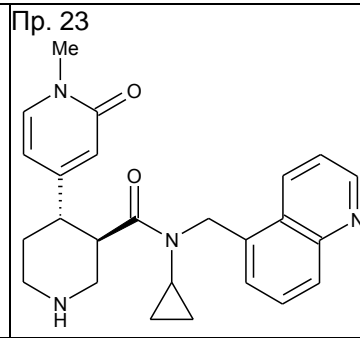
<p>Пр. 28</p>	<p>Пр. 27</p>	
<p>Пр. 19</p>	<p>Пр. 17</p>	<p>Пр. 15</p>
<p>Пр. 8</p>	<p>Пр. 7</p>	<p>Пр. 10</p>
<p>Пр. 6</p>	<p>Пр. 5</p>	<p>Пр. 32</p>
<p>Пр. 1</p>	<p>Пр. 3</p>	<p>Пр. 12</p>
<p>Пр. 14</p>	<p>Пр. 13</p>	

<p>Пр. 75</p>	<p>Пр. 73</p>	<p>Пр. 76</p>
<p>Пр. 64</p>	<p>Пр. 63</p>	<p>Пр. 66</p>
<p>Пр. 60</p>	<p>Пр. 68</p>	<p>Пр. 61</p>
<p>Пр. 59</p>	<p>Пр. 58</p>	<p>Пр. 74</p>

		
Пр. 57 	Пр. 56 	Пр. 71 
Пр. 51 	Пр. 69 	Пр. 70 
Пр. 53 	Пр. 52 	Пр. 62 
Пр. 49	Пр. 48	Пр. 46

Пр. 47 	Пр. 44 	Пр. 43
Пр. 41 	Пр. 29 	Пр. 42
Пр. 45 	Пр. 50 	Пр. 54
Пр. 67	Пр. 72	Пр. 55

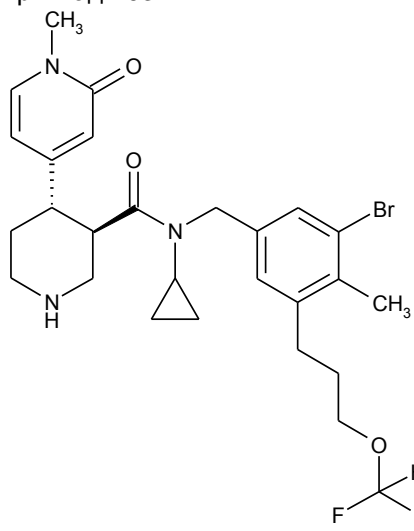
		
<p>Пр. 65</p> 	<p>Пр. 77</p> 	
<p>Пр. 100</p> 	<p>Пр. 99</p> 	<p>Пр. 22</p> 
<p>Пр. 82</p> 	<p>Пр. 39</p> 	<p>Пр. 38</p> 
<p>Пр. 36</p>	<p>Пр. 25</p>	<p>Пр. 24</p>

		
Пр. 21	Пр. 20	Пр. 18
		
Пр. 26	Пр.37	Пр. 23
		

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 8, що являє собою

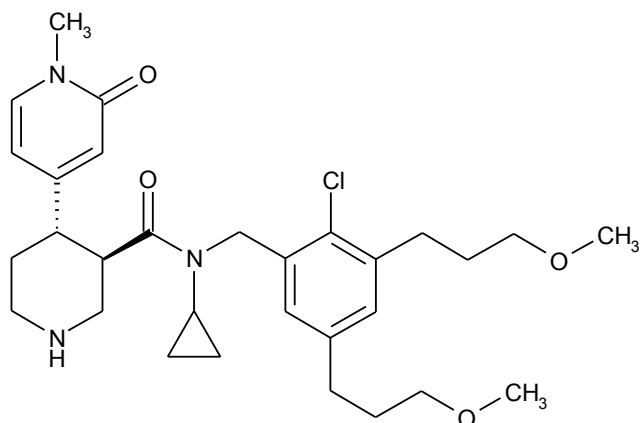
5 Приклад 103



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука, що являє собою

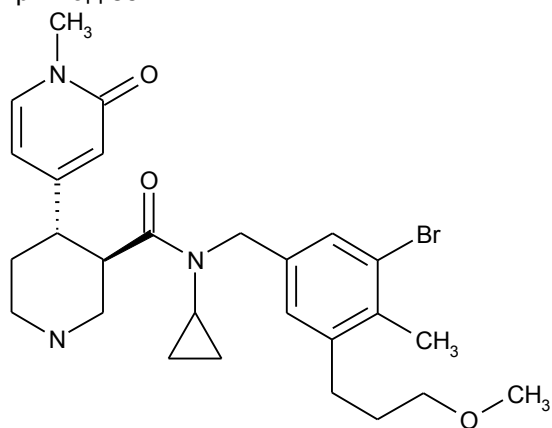
Приклад 89



або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 8, що являє собою

Приклад 85

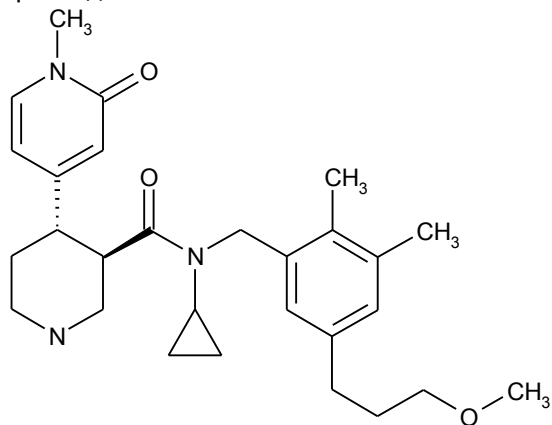


5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 8, що являє собою

Приклад 80

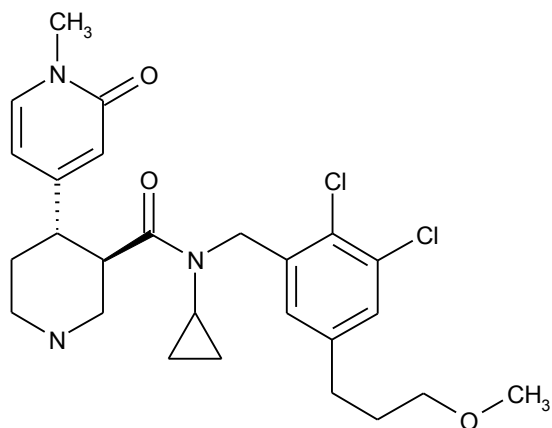


10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

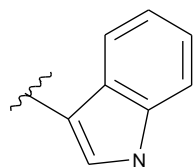
13. Сполука за п. 8, що являє собою

Приклад 5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

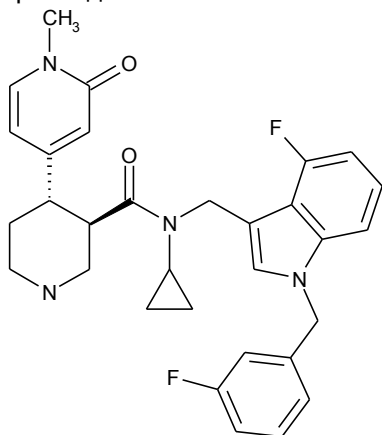
14. Сполука за п. 1, де Y являє собою



5 необов'язково моно-, ди-, три-, тетразаміщений, як описано в п. 1.

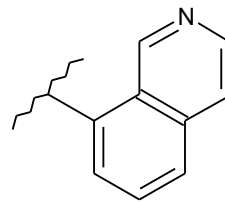
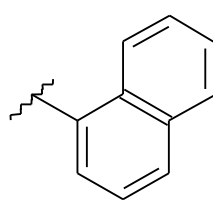
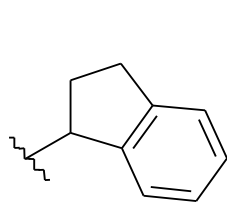
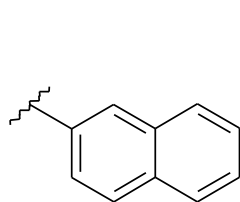
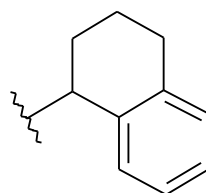
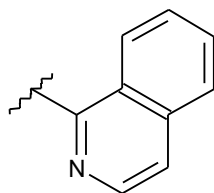
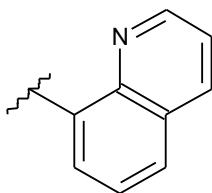
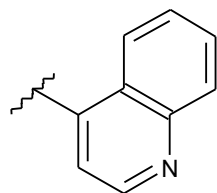
15. Сполука за п. 14, що являє собою

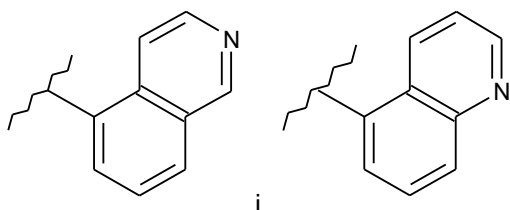
Приклад 68



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 16. Сполука за п. 1, де Y вибраний із групи, що включає:

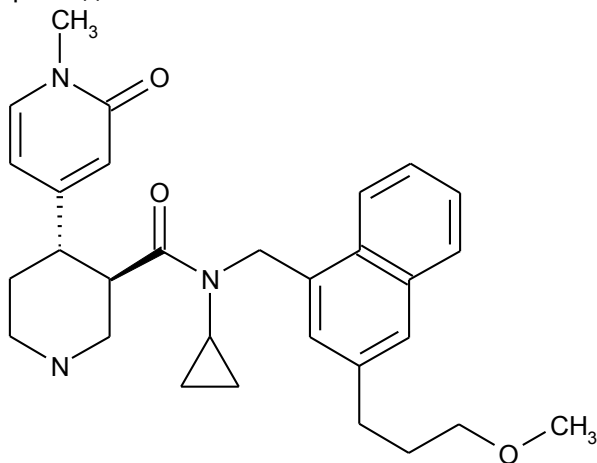




необов'язково моно-, ди-, три-, тетразаміщені, як описано в п. 1.

17. Сполука за п. 16, що являє собою

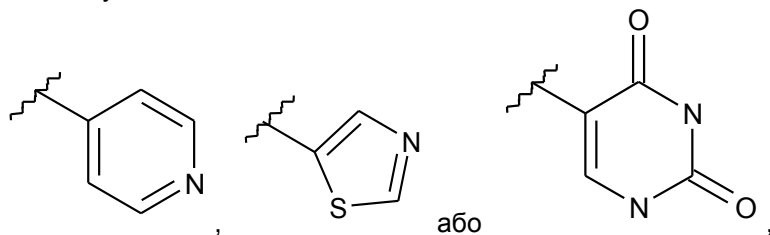
Приклад 18



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

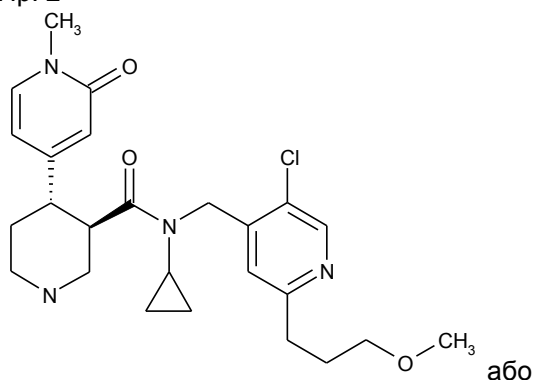
18. Сполука за п. 1, де Y являє собою



необов'язково моно- або дизаміщений, як описано в п. 1.

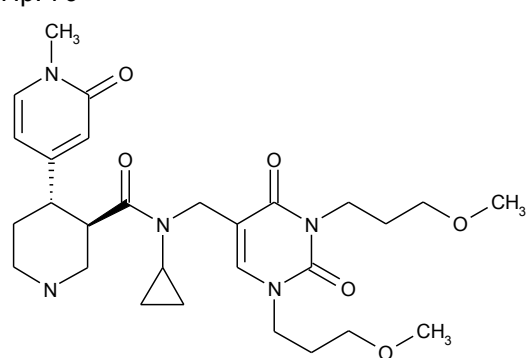
10 19. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

Пр. 2



або

Пр. 79

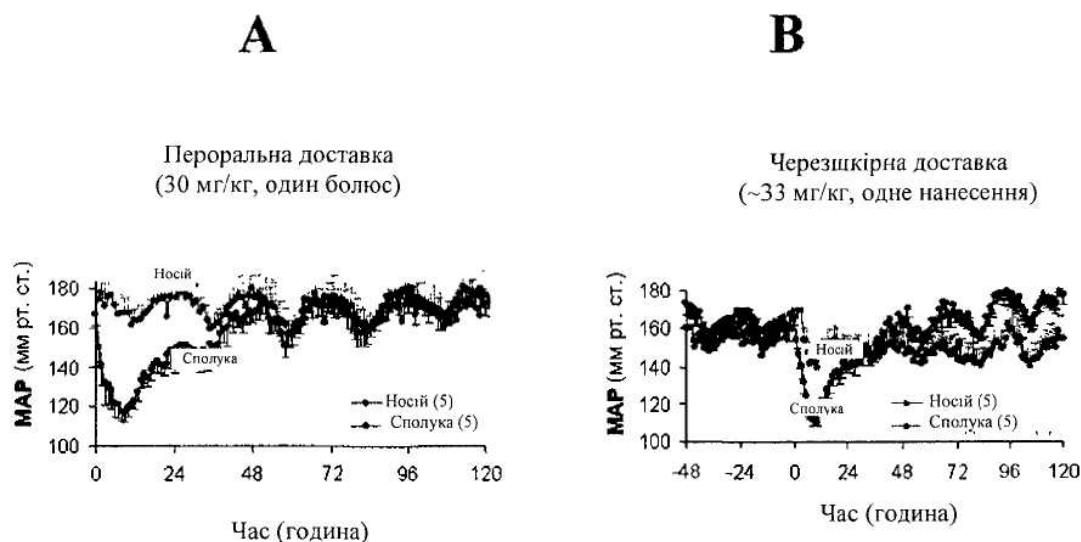


або її фармацевтично прийнятна сіль.

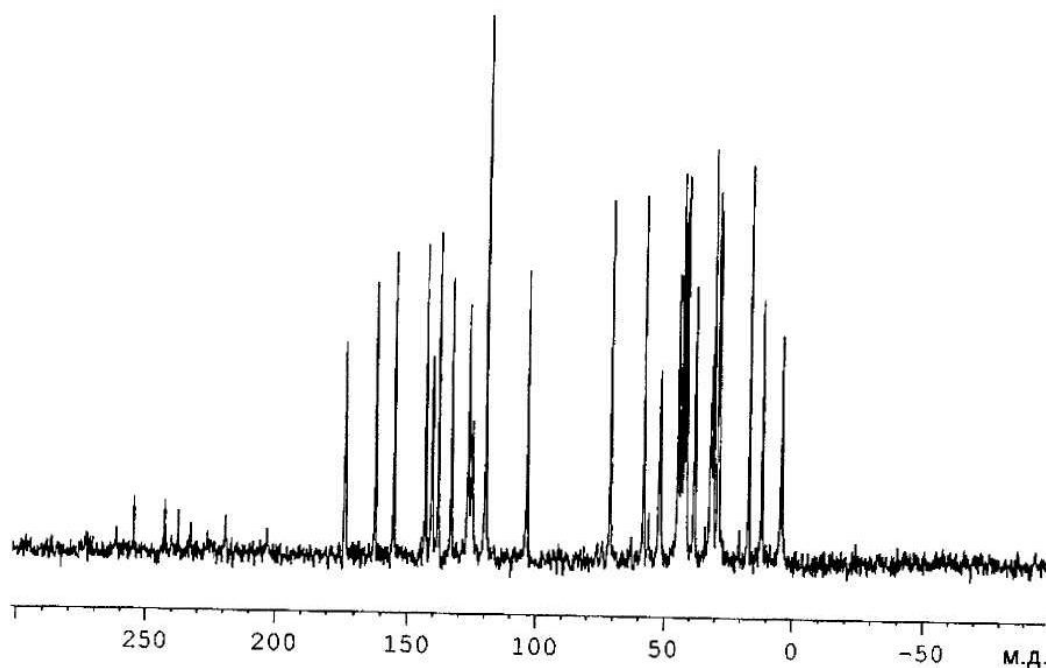
20. Застосування сполуки за п. 1 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювань, що пов'язані з гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, легеневою гіпертензією, нирковою недостатністю, нирковою ішемією, нирковим фіброзом, серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, фіброзом серця, ішемією міокарда, кардіоміопатією, гломерулонефритом, нирковими коліками, ускладненнями, викликаними діабетом, такими як нефропатія, васкулопатія і невропатія, глаукомою, підвищеним внутрішньоочним тиском, атеросклерозом, післяопераційним рестенозом, ускладненнями після операції на судинах або серці, еректильною дисфункцією, гіперальдостеронізмом, фіброзом

легень, склеродермою, занепокоєнням, розладом пізнавальної здатності, ускладненнями при лікуванні імуносупресантами, і інших захворювань, відомих як пов'язані із системою ренін-ангіотензин.

21. Спосіб лікування або профілактики захворювань, що пов'язані з гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, легеневою гіпертензією, нирковою недостатністю, нирковою ішемією, нирковим фіброзом, серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, фіброзом серця, ішемією міокарда, кардіоміопатією, гломерулонефритом, нирковими коліками, ускладненнями, викликаними діабетом, такими як нефропатія, васкулопатія і невропатія, глаукомою, підвищеним внутрішньоочним тиском, атеросклерозом, післяопераційним рестенозом, ускладненнями після операції на судинах або серці, еректильною дисфункцією, гіперальдостеронізмом, фіброзом легень, склеродермою, занепокоєнням, розладом пізнавальної здатності, ускладненнями при лікуванні імуносупресантами, і інших захворювань, відомих як пов'язані із системою ренін-ангіотензин, за яким пацієнту вводять фармацевтично активну кількість сполуки за п. 1.



Фіг. 1А-В



Фіг. 2

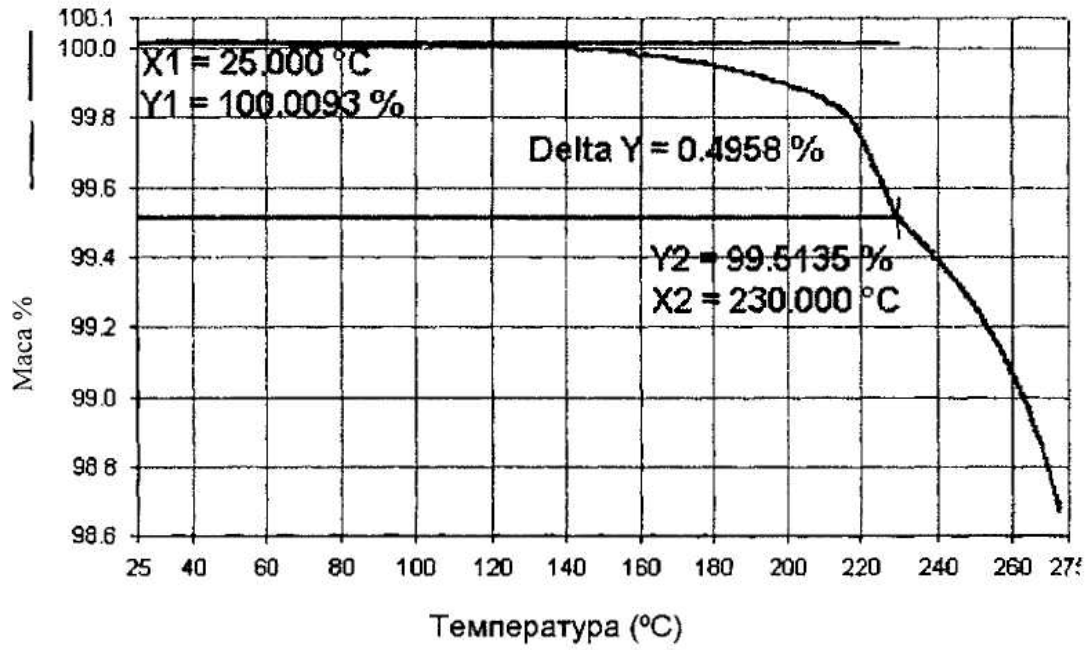


Fig. 3

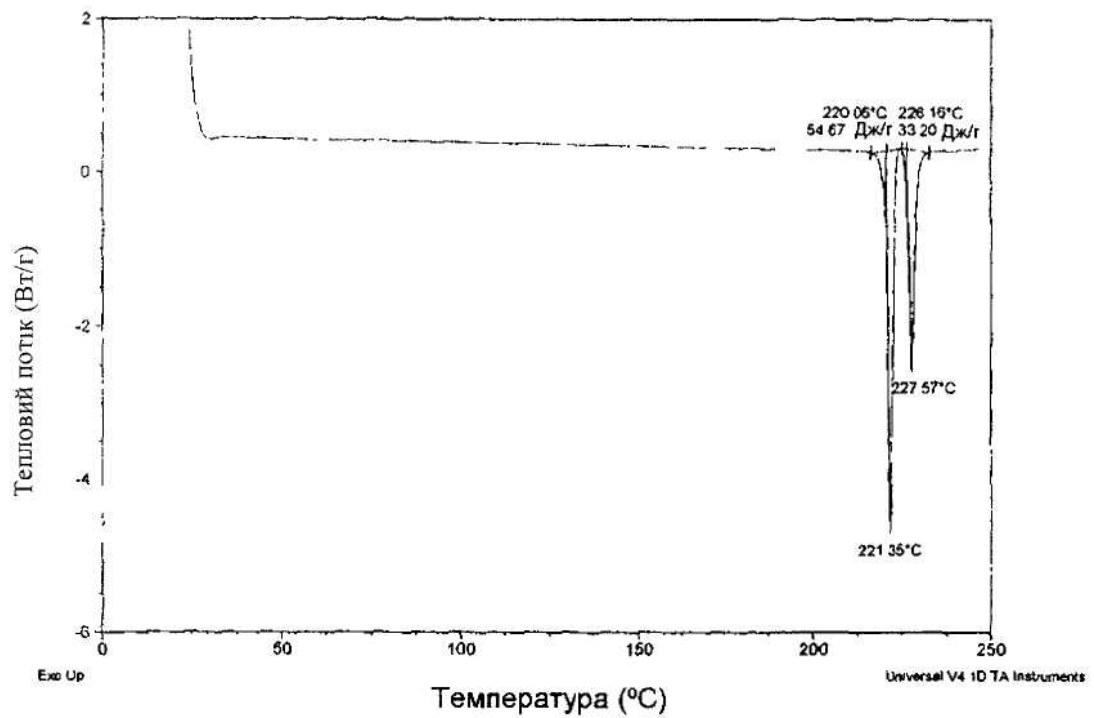


Fig. 4

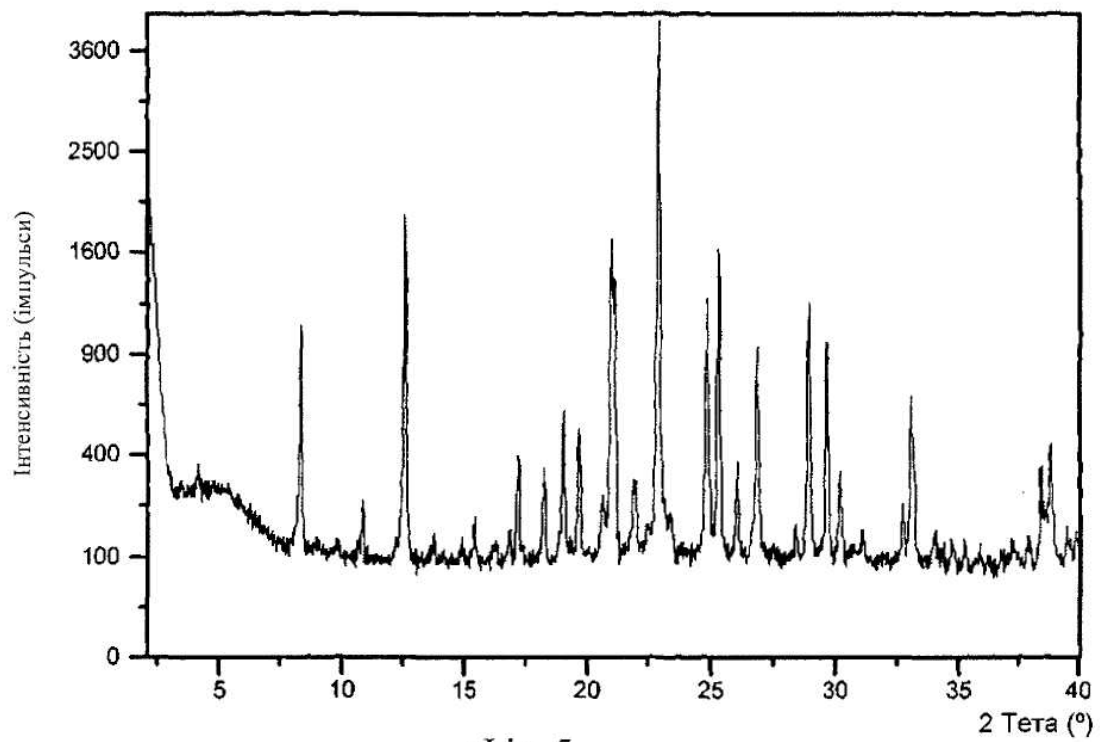


Fig. 5

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601